

10600266

10-02 03

C 3337C

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平6-41139

(43) 公開日 平成6年(1994)2月15日

(51) Int Cl. ⁵	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
C 07 D 491/048		7019-4C		
495/04	1 0 5 A	9165-4C		
// A 6 1 K 31/435	A C B	9360-4C		

審査請求 未請求 請求項の数1(全34頁)

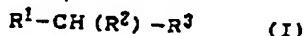
(21) 出願番号	特願平4-239083	(71) 出願人	000001856 三共株式会社 東京都中央区日本橋本町3丁目5番1号
(22) 出願日	平成4年(1992)9月8日	(71) 出願人	000000206 宇部興産株式会社 山口県宇部市西本町1丁目12番32号
(31) 優先権主張番号	特願平3-227875	(72) 発明者	小池 博之 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内
(32) 優先日	平3(1991)9月9日	(72) 発明者	浅井 史敏 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内
(33) 優先権主張国	日本 (JP)	(74) 代理人	弁理士 大野 彰夫
(31) 優先権主張番号	特願平4-138529		
(32) 優先日	平4(1992)5月29日		
(33) 優先権主張国	日本 (JP)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ヒドロビリジン誘導体

(57) 【要約】 (修正有)

【構成】 一般式



〔式中、 R¹ : 置換されていてよいフェニル基； R² : 置換されていてよい脂肪族アシル基、置換されたベンゾイル基、ジヒドロジオキサジニル基； R³ : 置換されていてよい縮環されたヒドロビリジル基、特に、4, 5, 6, 7-テトラヒドロフロ[3, 2-C]ビリジン-5-イル基または4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-C]ビリジン-5-イル基]を有するヒドロビリジン誘導体。

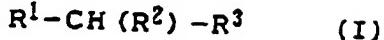
【効果】 この化合物は、すぐれた血小板凝集抑制作用等を有し、抗血栓、抗塞栓剤として有用である。

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式

【化1】



〔式中、R¹は、置換されていてもよいフェニル基を示し、R²は、置換されていてもよい脂肪族アシル基、置換されたベンゾイル基、またはジヒドロジオキサジル基を示し、R³は、置換されていてもよい縮環されたヒドロピリジル基を示す。〕を有するヒドロピリジン誘導体及びその薬理上許容される塩。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の目的】

【0002】

【産業上の利用分野】本発明は、すぐれた血小板凝集抑制作用等を有し、抗血栓、抗塞栓剤として有用なヒドロピリジン誘導体及びその薬理上許容される塩に関する。

【0003】

【従来の技術】血小板凝集抑制作用等を有するヒドロピリジン誘導体としては、例えば、5-(2-クロロベンジル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン、5-(2-クロロ- α -メトキシカルボニルベンジル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン等が知られている(例えば、米国特許4,051,141号、特開昭59-27895号公報等)。しかしながら、これらの化合物には、作用発現に要する時間が長い等の問題点を有するものがあり、これらの問題点を改善し、さらにすぐれた血小板凝集抑制作用等を有する化合物の開発が望まれていた。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】本発明者等は、長年に亘り、一連のヒドロピリジン誘導体を合成し、これらの薬理作用を検討してきた。その結果、特異な置換基を有するヒドロピリジン誘導体がすぐれた血小板凝集抑制作用を有し、さらに、副作用も少なく、抗血栓剤として有用であることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0005】

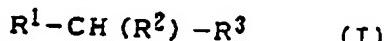
【発明の構成】

【0006】

【課題を解決するための手段】本発明のヒドロピリジン誘導体は、一般式

【0007】

【化2】



【0008】を有する。

【0009】上記式中、R¹は、置換されていてもよいフェニル基を示し、R²は、置換されていてもよい脂肪族アシル基、置換されたベンゾイル基またはジヒドロジ

10

オキサジル基を示し、R³は、置換されていてもよい縮環されたヒドロピリジル基を示す。

【0010】R¹の置換されていてもよいフェニル基の置換基は、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソブロピル、ブチル、sec-ブチル、t-ブチル、イソブチルのような直鎖もしくは分鎖状のC₁-C₄アルキル基(好適には、メチル、エチル基)；弗素、塩素、臭素、沃素原子のようなハロゲン原子(好適には、弗素、塩素原子)；フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、2-クロロエチル、2-ブロモエチル、2-ヨードエチル、2-フルオロブロピル、3-フルオロブロピル、3-クロロブロピル、2-フルオロブチル、3-フルオロブチル、4-クロロブチル、4-フルオロブチルのようなハロゲノ-C₁-C₄アルキル基(好適には、フルオロ置換-C₁-C₄アルキル基、さらに好適には、フルオロ置換メチル基)；水酸基；メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、sec-ブトキシ、t-ブトキシ、イソブトキシのような直鎖もしくは分鎖状のC₁-C₄アルコキシ基(好適には、メトキシ、エトキシ基)；フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、2-フルオロエトキシ、2-クロロエトキシ、2-ブロモエトキシ、2-ヨードエトキシ、2-フルオロブロポキシ、3-フルオロブロポキシ、2-フルオロイソブロポキシ、4-フルオロブトキシのような直鎖もしくは分鎖状のハロゲノ-C₁-C₄アルコキシ基(好適には、フルオロ置換-C₁-C₄アルコキシ基、さらに好適には、フルオロ置換メトキシ基)；メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、sec-ブチルチオ、t-ブチルチオ、イソブチルチオのような直鎖もしくは分鎖状のC₁-C₄アルキルチオ基(好適には、メチルチオ、エチルチオ基)；フルオロメチルチオ、ジフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルチオ、2-フルオロエチルチオ、2-クロロエチルチオ、2-ブロモエチルチオ、2-ヨードエチルチオ、2-フルオロブロピルチオ、3-フルオロブロピルチオ、4-フルオロブチルチオのような直鎖もしくは分鎖状のハロゲノ-C₁-C₄アルキルチオ基(好適には、フルオロ置換-C₁-C₄アルキルチオ基、さらに好適には、フルオロ置換メチルチオ基)；アミノ基；ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、パレリル、イソパレリルのようなC₁-C₆アルカノイル基(好適には、ホルミル、アセチル基)；フルオロアセチル、ジフルオロアセチル、トリフルオロアセチル、クロロアセチル、トリクロロアセチル、ブロモアセチル、ヨードアセチル、3-フルオロブロピオニル、4-フルオロブチリル、5-フルオロパレリルのようなハロゲノ-C₂-C₅アルカノイル基(好適には、フルオロ置換-C₂-C₅アルカノイル基、さらに好適には、

20

30

50

3

フルオロ置換-アセチル基) ; カルボキシ基; メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、*s e c*-ブトキシカルボニル、*t*-ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニルのような直鎖もしくは分鎖状のC₁ - C₄ アルコキシカルボニル基(好適には、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル基) ; カルバモイル基; シアノ基; ニトロ基; メタンスルホニル、エタンスルホニル、プロパンスルホニル、イソプロパンスルホニル、ブタンスルホニル、*s e c*-ブタンスルホニル、*t*-ブタンスルホニル、イソブタンスルホニルのような直鎖もしくは分鎖状のC₁ - C₄ アルカンスルホニル基(好適には、メタンスルホニル、エタンスルホニル基) ; フルオロメタンスルホニル、ジフルオロメタンスルホニル、トリフルオロメタンスルホニル、2-フルオロエタンスルホニル、2-クロロエタンスルホニル、2-ブロモエタンスルホニル、2-ヨードエタンスルホニル、3-フルオロプロパンスルホニル、4-フルオロブタンスルホニルのような直鎖もしくは分鎖状のハロゲノ-C₁ - C₄ アルカンスルホニル基(好適には、フルオロ置換-C₁ - C₄ アルカンスルホニル基、さらに好適には、フルオロ置換-メタンスルホニル基) ; またはスルファモイル基であり得、好適には、C₁ - C₄ アルキル基; ハロゲン原子; フルオロ置換-C₁ - C₄ アルキル基; 水酸基; C₁ - C₄ アルコキシ基; フルオロ置換-C₁ - C₄ アルコキシ基; C₁ - C₄ アルキルチオ基; フルオロ置換-C₁ - C₄ アルキルチオ基; アミノ基; C₁ - C₆ アルカノイル基; フルオロ置換-C₂ - C₅ アルカノイル基; C₁ - C₄ アルコキシカルボニル基; カルバモイル基; シアノ基; ニトロ基; C₁ - C₄ アルカンスルホニル基; フルオロ置換-C₁ - C₄ アルカンスルホニル基; またはスルファモイル基であり、更に好適には、メチル基、エチル基、ハロゲン原子、フルオロ置換-メチル基、水酸基、メトキシ基、エトキシ基、フルオロ置換-メトキシ基、メチルチオ基、フルオロ置換-メチルチオ基、ホルミル基、アセチル基、フルオロ置換-アセチル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、カルバモイル基、シアノ基、ニトロ基、メタンスルホニル基、エタンスルホニル基、フルオロ置換-メタンスルホニル基またはスルファモイル基であり、特に好適には、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、水酸基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、ジフルオロメチルチオ基、トリフルオロメチルチオ基、ホルミル基、アセチル基、トリフルオロアセチル基、シアノ基またはニトロ基であり、最も好適には、弗素原子、塩素原子またはトリフルオロメチル基(特に、弗素原子または塩素原子)である。

【0011】該置換基の数は、立体障害等の問題を除き、1乃至5であり、好適には、1乃至3であり、特に

4

好適には、1乃至2である。また、置換位置は、好適には、パラまたはオルトであり、特に好適には、オルトである。

【0012】R² の置換されていてもよい脂肪族アシル基の脂肪族アシル基は、例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、パレリル、イソバレリル、ビバロイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、オクタノイル、ノナノイル、デカノイル基のような直鎖もしくは分枝状のC₁ - C₁₀ アルカノイル基; アクリロイル、メタアクリロイル、2-ブテノイル、2-ベンゼノイル、2-ヘキセノイルのような直鎖もしくは分枝状のC₃ - C₆ アルケノイル基; またはシクロプロピルカルボニル、シクロブチルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシカルボニル、シクロヘプチルカルボニルのようなC₃ - C₇ シクロアルキルカルボニル基であり得、好適には、C₃ - C₆ アルカノイル基またはC₃ - C₆ シクロアルキルカルボニル基であり、さらに好適には、アセチル、プロピオニル、イソブチリル、シクロプロピルカルボニル、シクロブチルカルボニル基である。

【0013】また、脂肪族アシル基の置換基は、例えば、ハロゲン原子、水酸基、C₁ - C₄ アルコキシ基またはシアノ基であり、これらは、前記フェニル基の置換基で定義したものと同意義を示し、好適には、弗素原子、塩素原子、水酸基、メトキシ基、エトキシ基またはシアノ基であり、特に好適には、弗素原子である。

【0014】置換された脂肪族アシル基の具体的な基は、例えば、フルオロアセチル、ジフルオロアセチル、トリフルオロアセチル、クロロアセチル、トリクロロアセチル、ブロモアセチル、ヨードアセチル、3-フルオロプロピオニル、3-クロロプロピオニル、3-ブロモプロピオニル、3-ヨードプロピオニル、4-フルオロブチリル、4-クロロブチリル、5-フルオロパレリル、ヒドロキシアセチル、3-ヒドロキシプロピオニル、4-ヒドロキシブチリル、5-ヒドロキシパレリル、メトキシアセチル、3-メトキシプロピオニル、4-メトキシブチリル、5-メトキシパレリル、エトキシアセチル、3-エトキシプロピオニル、4-エトキシブチリル、5-エトキシパレリル、シアノアセチル、3-シアノプロピオニル、4-シアノブチリル、5-シアノパレリル、3-フルオロアクリロイル、3-クロロアクリロイル、3-シアノアクリロイル、2-フルオロシクロプロピルカルボニル、2-ジフルオロシクロプロピルカルボニル、2-ブロモシクロプロピルカルボニル、2-フルオロシクロブチルカルボニル、2-クロロシクロブチルカルボニル、2-フルオロシクロベンチルカルボニル、2-クロロシクロベンチルカルボニル、2-フルオロシクロヘキシカルボニル、2-フルオロシクロヘキシカルボニル、2-ヒドロキシシクロプロピルカルボニル、2-

—757—

5

—ヒドロキシシクロブチルカルボニル、2-ヒドロキシシクロベンチルカルボニル、2-ヒドロキシシクロヘキシカルボニル、2-メトキシシクロプロビルカルボニル、2-メトキシシクロベンチルカルボニル、2-エトキシシクロヘキシカルボニル、2-エトキシシクロブチルカルボニル、2-エトキシシクロベンチルカルボニル、2-エトキシシクロヘキシカルボニル、2-シアノシクロプロビルカルボニル、2-シアノシクロブチルカルボニル、2-シアノシクロベンチルカルボニル、2-シアノシクロヘキシカルボニル基であり得、好適には、フルオロアセチル、ジフルオロアセチル、トリフルオロアセチル、クロロアセチル、3-フルオロプロピオニル、3-クロロプロピオニル、ヒドロキシアセチル、3-ヒドロキシプロピオニル、メトキシアセチル、3-メトキシプロピオニル、エトキシアセチル、シアノアセチル、3-シアノプロピオニル、3-フルオロアクリロイル、2-フルオロシクロプロビルカルボニル、2, 2-ジフルオロシクロプロビルカルボニル、2-フルオロシクロブチルカルボニル、2-クロロシクロプロビルカルボニル、2-フルオロシクロベンチルカルボニル、2-フルオロシクロヘキシカルボニル、2-ヒドロキシシクロプロビルカルボニル、2-メトキシシクロプロビルカルボニル、2-エトキシシクロプロビルカルボニル、2-シアノシクロプロビルカルボニル基であり、更に好適には、フルオロアセチル、ジフルオロアセチル、トリフルオロアセチル、クロロアセチル、3-フルオロプロピオニル、ヒドロキシアセチル、メトキシアセチル、シアノアセチル、2-フルオロシクロプロビルカルボニル、2-クロロシクロプロビルカルボニル、2-フルオロシクロブチルカルボニル、2-メトキシシクロプロビルカルボニル基であり、特に好適には、フルオロアセチル、ジフルオロアセチル、トリフルオロアセチル、クロロアセチル、3-フルオロプロピオニル、ヒドロキシアセチル、メトキシアセチル、シアノアセチル、2-フルオロシクロプロビルカルボニル基である。

【0015】R¹ の置換されたベンゾイル基の置換基は、例えば、メチル、エチル、プロビル、イソプロビル、ブチル、sec-ブチル、t-ブチル、イソブチルのような直鎖もしくは分鎖状のC₁ - C₄ アルキル基（好適には、メチル、エチル基）；弗素、塩素、臭素、沃素原子のようなハロゲン原子（好適には、弗素、塩素原子）；またはメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、sec-ブトキシ、t-ブトキシ、イソブトキシのような直鎖もしくは分鎖状のC₁ - C₄ アルコキシ基（好適には、メトキシ、エトキシ基）であり得、好適には、ハロゲン原子であり、特に好適には、弗素原子である。また、該置換基の数は、立体障害等の問題を除き、1乃至5であり、好適には、1乃至3

6

であり、特に好適には1乃至2である。

【0016】R² のジヒドロジオキサジニル基は、好適には、5, 6-ジヒドロ-1, 4, 2-ジオキサン-3-イル基である。

【0017】R³ の置換されていてもよい縮環されたヒドロビリジル基の縮環されたヒドロビリジル部分は、例えば、フラン、チオフェン、ピロール、ピリジン、ピリダジンのような空素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を含有する5乃至6員環状ヘテロアリール環と縮環された10 テトラヒドロビリジル基であり得、好適には、フランまたはチオフェン環と縮環されたテトラヒドロビリジル基であり、さらに好適には、4, 5, 6, 7-テトラヒドロフロ [3, 2-c] ピリジン-5-イル基または4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2, -c] ピリジン-5-イル基であり、特に好適には、4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン-5-イル基である。

【0018】縮環されたヒドロビリジル基の置換基は、例えば、水酸基；C₁ - C₄ アルコキシ基；C₁ - C₄ 20 アルコキシ、C₁ - C₆ アルカノイルオキシもしくはC₆ - C₁₀ アリールカルボニルオキシで置換されたC₁ - C₄ アルコキシ基；C₁ - C₁₃ アラルキルオキシ基；C₁ - C₁₅ アルカノイルオキシ基；C₃ - C₆ アルケノイルオキシ基；C₃ - C₇ シクロアルキルカルボニルオキシ基；C₆ - C₁₀ アリールカルボニルオキシ基；C₁ - C₄ アルコキシカルボニルオキシ基；C₁ - C₁₃ アラルキルオキシカルボニルオキシ基；タリジルオキシ基；(5-メチル-もしくは5-フェニル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル) メトキシ基；アミノ基；モノ-もしくはジ-C₁ - C₄ アルキルアミノ基；C₁ - C₄ アルコキシ、C₁ - C₆ アルカノイルオキシもしくはC₆ - C₁₀ アリールカルボニルオキシで置換されたC₁ - C₄ アルキルアミノ基；C₁ - C₁₃ アラルキルアミノ基；C₁ - C₁₅ アルカノイルアミノ基；C₃ - C₆ アルケノイルアミノ基；C₃ - C₇ シクロアルキルカルボニルアミノ基；C₆ - C₁₀ アリールカルボニルアミノ基；C₁ - C₄ アルコキシカルボニルアミノ基；C₁ - C₁₃ アラルキルオキシカルボニルアミノ基；タリジルアミノ基；(5-メチル-もしくは5-フェニル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル) メチルアミノ基または二トロ基であり得る。

【0019】上記置換基において、C₁ - C₄ アルコキシ基等もしくはC₁ - C₄ アルキルアミノ基のC₁ - C₄ アルキル部分、C₁ - C₆ アルカノイルオキシ等のC₁ - C₄ アルカノイル部分、C₃ - C₆ アルケノイルオキシ基等のC₃ - C₆ アルケノイル部分、C₃ - C₇ シクロアルキルカルボニルオキシ基等のC₃ - C₇ シクロアルキルカルボニル部分は、前記のR¹ またはR² におけるものと同様である。

【0020】C₇ - C₁₃ アラルキルオキシ基等のC₇ -

C_{18} アラルキル部分は、例えば、ベンジル、ナフチルメチル、ジフェニルメチル、フェネチル、3-フェニルブロビル、4-フェニルブチルであり得、好適には、ベンジル、フェネチルであり、特に好適には、ベンジルである。また、環上には、置換基を有してもよく、それらは、前記の R^2 のベンゾイル基の置換基と同様である。

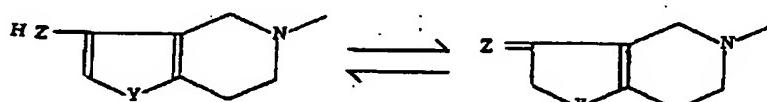
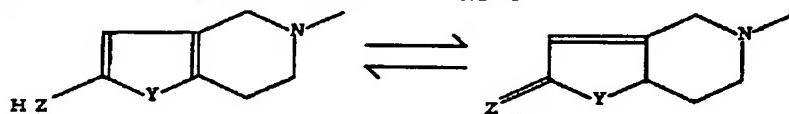
【0021】 $C_1 - C_{18}$ アルカノイルオキシ基等の $C_1 - C_{18}$ アルカノイル部分は、例えば、前記の R^2 における $C_1 - C_{18}$ アルカノイル、ラウロイル、ミリストイル、パルミトイール、ステアロイルであり得、好適には、 $C_1 - C_{18}$ アルカノイルであり、さらに好適には、 $C_2 - C_{18}$ アルカノイルであり、特に好適には、 $C_2 - C_5$ アルカノイルである。 $C_6 - C_{18}$ アリールカルボニルオキシ基等の $C_6 - C_{18}$ アリール部分は、フェニル、ナフチルであり得、好適には、フェニルである。また、環上には、置換基を有してもよく、それらは、前記の R^2 のベンゾイル基の置換基と同様である。

【0022】 緩環されたヒドロビリジル基の置換基は、好適には、水酸基； $C_1 - C_4$ アルコキシ基； $C_1 - C_4$ アルコキシメトキシ基； $C_1 - C_6$ アルカノイルオキシメトキシ基；メチル、メトキシ、フルオロもしくはクロロで置換されてもよいベンジルオキシ基； $C_1 - C_{18}$ アルカノイルオキシ基； $C_3 - C_4$ アルケノイルオキシ基； $C_3 - C_6$ シクロアルキルカルボニルオキシ基；メチル、メトキシ、フルオロもしくはクロロで置換されてもよいベンゾイルオキシ基； $C_1 - C_4$ アルコキシカルボニルオキシ基；メチル、メトキシ、フルオロもしくはクロロで置換されてもよいベンジルオキシカルボニルオキシ基；フタリジルオキシ基；(5-メチル-もしくは5-フェニル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル) メトキシ基；アミノ基；モノ-もしくはジ- $C_1 - C_2$ アルキルアミノ基； $C_1 - C_6$ アルカノイルオキシメチルアミノ基；ベンジルアミノ基； $C_1 - C_{18}$ ア*

*ルカノイルアミノ基； $C_1 - C_4$ アルケノイルアミノ基； $C_6 - C_8$ シクロアルキルカルボニルアミノ基；メチル、メトキシ、フルオロもしくはクロロで置換されてもよいベンゾイルアミノ基； $C_1 - C_4$ アルコキシカルボニルアミノ基またはメチル、メトキシ、フルオロもしくはクロロで置換されてもよいベンジルオキシカルボニルアミノ基であり、さらに好適には、水酸基、メトキシ基、エトキシ基、t-ブロトキシ基、ベンジルオキシ基、メトキシメトキシ基、 $C_1 - C_6$ アルカノイルオキシメトキシ基、 $C_1 - C_{18}$ アルカノイルオキシ基、 $C_1 - C_4$ アルケノイルオキシ基、 $C_6 - C_8$ シクロアルキルカルボニルオキシ基、ベンゾイルオキシ基、 $C_1 - C_4$ アルコキシカルボニルオキシ基、ベンジルオキシカルボニルオキシ基、フタリジルオキシ基、(5-メチル-もしくは5-フェニル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル) メトキシ基、アミノ基またはt-ブロトキシカルボニルアミノ基であり、特に好適には、水酸基、ビバロイルオキシメトキシ基、 $C_1 - C_{18}$ アルカノイルオキシ基、 $C_1 - C_4$ アルコキシカルボニルオキシ基または $(C_1 - C_4$ アルコキシカルボニルオキシ基-もしくは $(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル) メトキシ基) であり、最も好適には、水酸基、ビバロイルオキシメトキシ基、 $C_1 - C_6$ アルカノイルオキシ基または $C_1 - C_4$ アルコキシカルボニルオキシ基である。また、置換位置は、好適には、テトラヒドロフロビリジルまたはテトラヒドロチエノビリジル環の2位である。なお、水酸基もしくはアミノ基で2位が置換されたテトラヒドロビリジル化合物、例えば、テトラヒドロビロビリジル、テトラヒドロフロビリジルまたはテトラヒドロチエノビリジル化合物等には、ケトーエノール型の互変異性体が存在するが、その異性体およびそれらの混合物も本発明の化合物に包含される。$

【0023】

【化3】



【0024】 上記式中、Yは、イミノ基(-NH-)、酸素原子または硫黄原子を示し、Zは、イミノ基(-NH-)または酸素原子を示す。

【0025】 さらに、一般式(I)で表わされる化合物において、 R^1 が結合している炭素原子等は不齊炭素原子であり得、それらに基づく光学異性体が存在するが、その異性体およびそれらの混合物も本発明の化合物に包

含される。さらにまた、一般式(I)で表わされる化合物において、化合物中に、二重結合または/およびジ置換シクロアルキル基が含まれる場合には、シス/トランスの異性体が存在するが、その異性体およびそれらの混合物も本発明の化合物に包含される。

【0026】 また、化合物(I)は、容易に薬理上許容される塩に変換される。それらの塩としては、例えは、

塩酸、硫酸、硝酸、りん酸のような無機酸との塩、酢酸、プロピオン酸、酪酸、安息香酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸のような有機酸との塩をあげることができる。さらに、化合物(I)の水和物も本発明に含まれる。さらにまた、化合物(I)において、R³がアミノ基で置換された縮環ヒドロビリジル基である化合物は、金属イオンと錯体を形成することができ、その錯体も本発明に含まれる。それらの錯体は、例えば、塩化カルシウム、塩化マグネシウム、塩化亜鉛、塩化第二鉄、塩化第二錫、塩化ニッケルとの錯体をあげることができる。

【0027】前記一般式(I)を有する化合物において、好適には、

1) R¹が、置換されていてもよいフェニル基(該置換基が、C₁-C₄アルキル基、ハロゲン原子、ハロゲノ-C₁-C₄アルキル基、水酸基、C₁-C₄アルコキシ基、ハロゲノ-C₁-C₄アルコキシ基、C₁-C₄アルキルチオ基、ハロゲノ-C₁-C₄アルキルチオ基、アミノ基、C₁-C₄アルカノイル基ハロゲノ-C₁-C₅アルカノイル基、カルボキシ基、C₁-C₄アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、シアノ基、ニトロ基、C₁-C₄アルカンスルホニル基、ハロゲノ-C₁-C₄アルカンスルホニル基またはスルファモイル基である。)である化合物、

2) R¹が、置換されていてもよいフェニル基(該置換基が、C₁-C₄アルキル基、ハロゲン原子、フルオロ置換-C₁-C₄アルキル基、水酸基、C₁-C₄アルコキシ基、フルオロ置換-C₁-C₄アルコキシ基、C₁-C₄アルキルチオ基、フルオロ置換-C₁-C₄アルキルチオ基、アミノ基、C₁-C₄アルカノイル基、フルオロ置換-C₁-C₄アルカノイル基、C₁-C₄アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、シアノ基、ニトロ基、C₁-C₄アルカンスルホニル基、フルオロ置換-C₁-C₄アルカンスルホニル基またはスルファモイル基である。)である化合物、

3) R¹が、置換されていてもよいフェニル基(該置換基が、メチル基、エチル基、ハロゲン原子、フルオロ置換-メチル基、水酸基、メトキシ基、エトキシ基、フルオロ置換-メトキシ基、メチルチオ基、フルオロ置換-メチルチオ基、ホルミル基、アセチル基、フルオロ置換-アセチル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、カルバモイル基、シアノ基、ニトロ基、メタンスルホニル基、エタンスルホニル基、フルオロ置換-メタンスルホニル基またはスルファモイル基である。)である化合物、

4) R¹が、置換されたフェニル基(該置換基が、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、水酸基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、ジフルオロメチ

ルチオ基、トリフルオロメチルチオ基、ホルミル基、アセチル基、トリフルオロアセチル基、シアノ基またはニトロ基である。)である化合物、

5) R¹が置換されたフェニル基(該置換基が、弗素原子または塩素原子である。)である化合物、

6) R¹の置換されていてもよいフェニル基の置換基の数が、1乃至3である化合物、

7) R¹の置換されていてもよいフェニル基の置換基の数が、1乃至2である化合物、

10) R¹の置換されていてもよいフェニル基の置換基の置換位置が、パラまたはオルトである化合物、

9) R²が、C₁-C₁₀アルカノイル基、置換されたC₂-C₁₀アルカノイル基もしくはC₃-C₇シクロアルキルカルボニル基(該置換基が、ハロゲン原子、水酸基、C₁-C₄アルコキシ基またはシアノ基である。)、置換されたベンゾイル基(該置換基が、C₁-C₄アルキル基、ハロゲン原子またはC₁-C₄アルコキシ基である。)または5,6-ジヒドロ-1,4,2-ジオキサン-3-イル基である化合物、

20) R²が、置換されていてもよい、C₂-C₆アルカノイル基もしくはC₃-C₆シクロアルキルカルボニル基(該置換基が、弗素原子、塩素原子、水酸基、メトキシ基、エトキシ基またはシアノ基である。)、弗素原子で置換されたベンゾイル基または5,6-ジヒドロ-1,4,2-ジオキサン-3-イル基である化合物、

11) R²が、弗素原子で置換されていてもよい、C₂-C₆アルカノイル基またはC₃-C₆シクロアルキルカルボニル基である化合物、

12) R²が、弗素原子で置換されていてもよい、C₂-C₆アルカノイル基またはC₃-C₆シクロアルキルカルボニル基である化合物、

13) R³が、置換されてもよい窒素、酸素もしくは硫黄原子を含有する5乃至6員環状ヘテロアリール環(該置換基は、水酸基、C₁-C₄アルコキシ基、C₁-C₄アルコキシ、C₁-C₆アルカノイルオキシもしくはC₆-C₁₀アリールカルボニルオキシで置換されたC₁-C₄アルコキシ基、C₇-C₁₃アラルキルオキシ基、C₁-C₁₃アルカノイルオキシ基、C₃-C₆アルケノ

40) イルオキシ基、C₃-C₇シクロアルキルカルボニルオキシ基、C₆-C₁₀アリールカルボニルオキシ基、C₁-C₄アルコキシカルボニルオキシ基、C₇-C₁₃アラルキルオキシカルボニルオキシ基、フタリジルオキシ基、(5-メチル-もしくは5-フェニル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メトキシ基、アミノ基、モノ-もしくはジ-C₁-C₄アルキルアミノ基、C₁-C₄アルコキシ、C₁-C₆アルカノイルオキシもしくはC₆-C₁₀アリールカルボニルオキシで置換されたC₁-C₄アルキルアミノ基、C₁-C₁₃アラルキルアミノ基、C₁-C₁₃アルカノイルアミノ基、C

50) ルチオ基、トリフルオロメチルチオ基、ホルミル基、アセチル基、トリフルオロアセチル基、シアノ基またはニトロ基である。)である化合物、

11

$C_3 - C_6$ アルケノイルアミノ基、 $C_3 - C_7$ シクロアルキルカルボニルアミノ基、 $C_8 - C_{10}$ アリールカルボニルアミノ基、 $C_1 - C_4$ アルコキシカルボニルアミノ基、 $C_1 - C_{13}$ アラルキルオキシカルボニルアミノ基、フタリジルアミノ基、(5-メチル-もしくは5-フェニル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル)メチルアミノ基またはニトロ基である。)と縮環されたテトラヒドロビリジル基である化合物。

14) R^3 が、置換されてもよいフランまたはチオフェン環と縮環されたテトラヒドロビリジル基(該置換基は、水酸基、 $C_1 - C_4$ アルコキシ基、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ アルカノイルオキシもしくは $C_6 - C_{10}$ アリールカルボニルオキシで置換された $C_1 - C_4$ アルコキシ基、 $C_7 - C_{13}$ アラルキルオキシ基、 $C_1 - C_{13}$ アルカノイルオキシ基、 $C_3 - C_6$ アルケノイルオキシ基、 $C_6 - C_{10}$ アリールカルボニルオキシ基、 $C_1 - C_4$ アルコキシカルボニルオキシ基、 $C_7 - C_{13}$ アラルキルオキシカルボニルオキシ基、フタリジルオキシ基、(5-メチル-もしくは5-フェニル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル)メトキシ基、アミノ基、モノ-もしくはジー $C_1 - C_4$ アルキルアミノ基、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ アルカノイルオキシもしくは $C_6 - C_{10}$ アリールカルボニルオキシで置換された $C_1 - C_4$ アルキルアミノ基、 $C_7 - C_{13}$ アラルキルアミノ基、 $C_1 - C_{13}$ アルカノイルアミノ基、 $C_3 - C_6$ アルケノイルアミノ基、 $C_6 - C_{10}$ アリールカルボニルアミノ基、 $C_1 - C_4$ アルコキシカルボニルアミノ基、 $C_1 - C_{13}$ アラルキルオキシカルボニルオキシ基、フタリジルオキシ基、(5-メチル-もしくは5-フェニル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル)メチルアミノ基またはニトロ基である。)である化合物。

15) R^3 が、2位が置換されてもよい4, 5, 6, 7-テトラヒドロフロ[3, 2-c]ビリジン-5-イル基または4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ビリジン-5-イル基(該置換基は、水酸基、 $C_1 - C_4$ アルコキシ基、 $C_1 - C_4$ アルコキシメトキシ基、 $C_1 - C_6$ アルカノイルオキシメトキシ基、メチル、メトキシ、フルオロもしくはクロロで置換されてもよいベンジルオキシ基、 $C_1 - C_{13}$ アルケノイルオキシ基、 $C_3 - C_6$ シクロアルキルカルボニルオキシ基、メチル、メトキシ、フルオロもしくはクロロで置換されてもよいベンゾイルオキシ基、 $C_1 - C_4$ アルコキシカルボニルオキシ基、メチル、メトキシ、フルオロもしくはクロロで置換されてもよいベンジルオキシカルボニルオキシ基、フタリジル

12

オキシ基、(5-メチル-もしくは5-フェニル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル)メトキシ基、アミノ基、モノ-もしくはジー $C_1 - C_4$ アルキルアミノ基、 $C_1 - C_4$ アルカノイルオキシメチルアミノ基、ベンジルアミノ基、 $C_1 - C_{13}$ アルカノイルアミノ基、 $C_3 - C_4$ アルケノイルアミノ基、 $C_6 - C_7$ シクロアルキルカルボニルアミノ基、メチル、メトキシ、フルオロもしくはクロロで置換されてもよいベンゾイルアミノ基、 $C_1 - C_4$ アルコキシカルボニルアミノ基またはメチル、メトキシ、フルオロもしくはクロロで置換されてもよいベンジルオキシカルボニルアミノ基である。)である化合物。

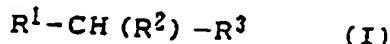
16) R^3 が、2位が置換されてもよい4, 5, 6, 7-テトラヒドロフロ[3, 2-c]ビリジン-5-イル基または4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ビリジン-5-イル基(該置換基は、水酸基、メトキシ基、エトキシ基、t-ブトキシ基、メトキシメトキシ基、 $C_1 - C_6$ アルカノイルオキシメトキシ基、ベンジルオキシ基、 $C_1 - C_{13}$ アルカノイルオキシ基、 $C_3 - C_6$ アルケノイルオキシ基、 $C_6 - C_{10}$ アリールカルボニルオキシ基、フタリジルオキシ基、(5-メチル-もしくは5-フェニル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル)メトキシ基、アミノ基またはt-ブトキシカルボニルアミノ基ある。)である化合物。

17) R^3 が、2位が置換されてもよい4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ビリジン-5-イル基(該置換基は、水酸基、ビバロイルオキシメトキシ基、 $C_1 - C_{13}$ アルカノイルオキシ基、 $C_1 - C_4$ アルコキシカルボニルオキシ基または(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル)メトキシ基である。)である化合物。

18) R^3 が、2位が置換されてもよい4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ビリジン-5-イル基(該置換基は、水酸基、ビバロイルオキシメトキシ基、 $C_1 - C_6$ アルカノイルオキシ基または $C_1 - C_4$ アルコキシカルボニルオキシ基である。)である化合物をあげることができる。一般式(I)における好適な化合物として、以下の表1の化合物を具体的に例示することができる。

【0028】

【化4】



【0029】

【表1】

化合物

 R^1 R^2 R^3

13
番号N o.

14

1	Ph	DDOZ	TIPy
2	2-F-Ph	DDOZ	TIPy
3	2-Cl-Ph	DDOZ	TIPy
4	2-CN-Ph	DDOZ	TIPy
5	2-NO ₂ -Ph	DDOZ	TIPy
6	2-CF ₃ -Ph	DDOZ	TIPy
7	2, 6-diF-Ph	DDOZ	TIPy
8	2-F-6-Cl-Ph	DDOZ	TIPy
9	2-F-Ph	Ac	TIPy
10	2-Cl-Ph	Ac	TIPy
11	2-CN-Ph	Ac	TIPy
12	2-NO ₂ -Ph	Ac	TIPy
13	2-CF ₃ -Ph	Ac	TIPy
14	2, 6-diF-Ph	Ac	TIPy
15	2-F-6-Cl-Ph	Ac	TIPy
16	2, 4-diF-Ph	Ac	TIPy
17	2-F-6-CN-Ph	Ac	TIPy
18	Ph	Prop	TIPy
19	2-F-Ph	Prop	TIPy
20	2-Cl-Ph	Prop	TIPy
21	2-Br-Ph	Prop	TIPy
22	2-I-Ph	Prop	TIPy
23	2-OH-Ph	Prop	TIPy
24	2-NO ₂ -Ph	Prop	TIPy
25	2-Cl-5-NH ₂ -Ph	Prop	TIPy
26	2-CN-Ph	Prop	TIPy
27	2-F-5-COOH-Ph	Prop	TIPy
28	2-F-4-Me-Ph	Prop	TIPy
29	2-CF ₃ -Ph	Prop	TIPy
30	2-F-4-OMe-Ph	Prop	TIPy
31	2-OCHF ₂ -Ph	Prop	TIPy
32	2-OCF ₃ -Ph	Prop	TIPy
33	3-OCH ₂ F-Ph	Prop	TIPy
34	4-SMe-Ph	Prop	TIPy
35	2-SCHF ₃ -Ph	Prop	TIPy
36	3-SCF ₃ -Ph	Prop	TIPy
37	2-SO ₂ Me-Ph	Prop	TIPy
38	2-SO ₂ Et-Ph	Prop	TIPy
39	2-SO ₂ CF ₃ -Ph	Prop	TIPy
40	4-CONE-Ph	Prop	TIPy
41	3-SO ₂ NH ₂ -Ph	Prop	TIPy
42	2-CHO-Ph	Prop	TIPy
43	2-Ac-Ph	Prop	TIPy
44	2-COCF ₃ -Ph	Prop	TIPy
45	2, 6-di-F-Ph	Prop	TIPy
46	2-F-6-Cl-Ph	Prop	TIPy
47	2, 4, 6-tri-F-Ph	Prop	TIPy
48	2, 3, 4, 5, 6-pent-F-Ph	Prop	TIPy

15

16

49	2-F-6-CN-Ph	Prop	TTPy
50	2-F-6-NO ₂ -Ph	Prop	TTPy
51	2, 6-di-F-4-Me-Ph	Prop	TTPy
52	2, 4-di-Cl-Ph	Prop	TTPy
53	2-F-4-OH-Ph	Prop	TTPy
54	2-Cl-4-CO ₂ Me-Ph	Prop	TTPy
55	2-F-6-OCHF ₂ -Ph	Prop	TTPy
56	2-Cl-4-Et-Ph	Prop	TTPy
57	2-F-5-OEt-Ph	Prop	TTPy
58	Ph	c-PrCO	TTPy
59	2-F-Ph	c-PrCO	TTPy
60	2-Cl-Ph	c-PrCO	TTPy
61	2-Br-Ph	c-PrCO	TTPy
62	2-I-Ph	c-PrCO	TTPy
63	2-OH-Ph	c-PrCO	TTPy
64	2-NO ₂ -Ph	c-PrCO	TTPy
65	2-Cl-5-NH ₂ -Ph	c-PrCO	TTPy
66	2-CN-Ph	c-PrCO	TTPy
67	2-F-5-COOH-Ph	c-PrCO	TTPy
68	2-F-4-Me-Ph	c-PrCO	TTPy
69	2-CF ₃ -Ph	c-PrCO	TTPy
70	2-F-4-OMe-Ph	c-PrCO	TTPy
71	2-OCHF ₂ -Ph	c-PrCO	TTPy
72	2-OCF ₃ -Ph	c-PrCO	TTPy
73	3-OCH ₂ F-Ph	c-PrCO	TTPy
74	4-SMe-Ph	c-PrCO	TTPy
75	2-SCHF ₂ -Ph	c-PrCO	TTPy
76	3-SCF ₃ -Ph	c-PrCO	TTPy
77	2-SO ₂ Me-Ph	c-PrCO	TTPy
78	2-SO ₂ Et-Ph	c-PrCO	TTPy
79	2-SO ₂ CF ₃ -Ph	c-PrCO	TTPy
80	4-COH-Ph	c-PrCO	TTPy
81	3-SO ₂ NH ₂ -Ph	c-PrCO	TTPy
82	2-CHO-Ph	c-PrCO	TTPy
83	2-Ac-Ph	c-PrCO	TTPy
84	2-COCF ₃ -Ph	c-PrCO	TTPy
85	2, 6-di-F-Ph	c-PrCO	TTPy
86	2-F-6-Cl-Ph	c-PrCO	TTPy
87	2, 4, 6-tri-F-Ph	c-PrCO	TTPy
88	2, 3, 4, 5, 6-pent-F-Ph	c-PrCO	TTPy
89	2-F-6-CN-Ph	c-PrCO	TTPy
90	2-F-6-NO ₂ -Ph	c-PrCO	TTPy
91	2, 6-di-F-4-Me-Ph	c-PrCO	TTPy
92	2, 4-di-Cl-Ph	c-PrCO	TTPy
93	2-F-4-OH-Ph	c-PrCO	TTPy
94	2-Cl-4-CO ₂ Et-Ph	c-PrCO	TTPy
95	2-F-6-OCHF ₂ -Ph	c-PrCO	TTPy
96	2-Cl-4-Et-Ph	c-PrCO	TTPy
97	2-F-5-OEt-Ph	c-PrCO	TTPy
98	2-F-Ph	3-F-Prop	TTPy

17

(10)

18

99	2-Cl-Ph	3-F-Prop	TTPy
100	2-CN-Ph	3-F-Prop	TTPy
101	2, 6-di-F-Ph	3-F-Prop	TTPy
102	2-F-6-Cl-Ph	3-F-Prop	TTPy
103	2-F-6-CN-Ph	3-F-Prop	TTPy
104	2-NO ₂ -Ph	3-F-Prop	TTPy
105	2-F-4-CN-Ph	3-F-Prop	TTPy
106	2-F-Ph	c-BuCO	TTPy
107	2-Cl-Ph	c-BuCO	TTPy
108	2-CN-Ph	c-BuCO	TTPy
109	2-F-Ph	HOCH ₂ CO	TTPy
110	2-Cl-Ph	HOCH ₂ CO	TTPy
111	2-CN-Ph	CF ₃ CO	TTPy
112	2-F-Ph	CF ₃ CO	TTPy
113	2-Cl-Ph	CF ₃ CO	TTPy
114	2-F-Ph	CHO	TTPy
115	2-Cl-Ph	CHO	TTPy
116	2-F-Ph	Bur	TTPy
117	2-Cl-Ph	Bur	TTPy
118	2-F-Ph	i-Bur	TTPy
119	2-Cl-Ph	i-Bur	TTPy
120	2-F-Ph	Var	TTPy
121	2-Cl-Ph	Var	TTPy
122	2-F-Ph	Piv	TTPy
123	2-F-6-Cl-Ph	Piv	TTPy
124	2-F-Ph	i-Var	TTPy
125	2-Cl-Ph	Hxn	TTPy
126	2-F-Ph	Dcn	TTPy
127	2-Cl-Ph	1-Butn	TTPy
128	2-F-Ph	c-PnCO	TTPy
129	2-F-Ph	c-HxCO	TTPy
130	2-F-Ph	c-HpCO	TTPy
131	2-F-Ph	CH ₂ FCO	TTPy
132	2-F-Ph	CHF ₂ CO	TTPy
133	2-Cl-Ph	CHF ₂ CO	TTPy
134	2-CN-Ph	CHF ₂ CO	TTPy
135	2-F-Ph	MeO-CH ₂ CO	TTPy
136	2-Cl-Ph	MeO-CH ₂ CO	TTPy
137	2-F-Ph	NC-CH ₂ CO	TTPy
138	2-Cl-Ph	NC-CH ₂ CO	TTPy
139	2, 6-di-F-Ph	NC-CH ₂ CO	TTPy
140	2-F-Ph	3-Cl-Prop	TTPy
141	2-Cl-Ph	3-Cl-Prop	TTPy
142	2-F-Ph	3-OH-Prop	TTPy
143	2-Cl-Ph	3-OH-Prop	TTPy
144	2-F-Ph	3-MeO-Prop	TTPy
145	2-F-Ph	3-CN-Prop	TTPy
146	2-F-Ph	4-F-Bur	TTPy
147	2-Cl-Ph	4-Cl-Bur	TTPy
148	2-F-Ph	4-F-PhCO	TTPy

19

149	2-Cl-Ph	4-F-PhCO	TTPy
150	2-CN-Ph	4-F-PhCO	TTPy
151	2-F-Ph	2,4-di-F-PhCO	TTPy
152	2-Cl-Ph	2,4-di-F-PhCO	TTPy
153	2-NO ₂ -Ph	2,4-di-F-PhCO	TTPy
154	2-F-Ph	3-Br-Prop	TTPy
155	2-F-Ph	3-I-Prop	TTPy
156	2-F-Ph	Ac	TFPy
157	2-Cl-Ph	Ac	TFPy
158	2-CN-Ph	Ac	TFPy
159	2-NO ₂ -Ph	Ac	TFPy
160	2-F-Ph	Prop	TFPy
161	2-Cl-Ph	Prop	TFPy
162	2-CN-Ph	Prop	TFPy
163	2-NO ₂ -Ph	Prop	TFPy
164	2-F-Ph	3-F-Prop	TFPy
165	2-Cl-Ph	3-F-Prop	TFPy
166	2-CN-Ph	3-F-Prop	TFPy
167	2-NO ₂ -Ph	3-F-Prop	TFPy
168	2-F-Ph	c-PrCO	TFPy
169	2-Cl-Ph	c-PrCO	TFPy
170	2-CN-Ph	c-PrCO	TFPy
171	2-NO ₂ -Ph	c-PrCO	TFPy
172	2,6-di-F-Ph	c-PrCO	TFPy
173	2-F-6-Cl-Ph	c-PrCO	TFPy
174	2,6-di-F-Ph	4-F-PhCO	TTPy
175	2-F-Ph	c-PrCO	2-NO ₂ -TTPy
176	2-F-Ph	c-PrCO	2-NH ₂ -TFPy
177	2-F-Ph	c-PrCO	2-NH ₂ -TTPy
178	2-F-Ph	c-PrCO	2-AcNH-TFPy
179	2-F-Ph	c-PrCO	2-AcNH-TTPy
180	2-F-Ph	c-PrCO	2-Bur-NH-TFPy
181	2-F-Ph	c-PrCO	2-Bur-NH-TTPy
182	2-F-Ph	c-PrCO	2-Piv-NH-TTPy
183	2-F-Ph	c-PrCO	2-(t-BuOCONH)-TFPy
184	2-F-Ph	c-PrCO	2-(t-BuOCONH)-TTPy
185	2-F-Ph	c-PrCO	2-OH-TFPy
186	2-Cl-Ph	c-PrCO	2-OH-TTPy
187	2-F-Ph	Prop	2-OH-TTPy
188	2-F-Ph	c-PrCO	2-OH-TTPy
189	2-F-Ph	c-PrCO	2-AcO-TFPy
190	2-F-Ph	c-PrCO	2-AcO-TTPy
191	2-F-Ph	c-PrCO	2-Prop-O-TFPy
192	2-F-Ph	c-PrCO	2-Prop-O-TTPy
193	2-F-Ph	c-PrCO	2-Bur-O-TFPy
194	2-F-Ph	c-PrCO	2-Bur-O-TTPy
195	2-F-Ph	c-PrCO	2-Piv-O-TFPy
196	2-F-Ph	c-PrCO	2-Piv-O-TTPy
197	2-F-Ph	c-PrCO	2-Var-O-TTPy
198	2-F-Ph	c-PrCO	2-Hxn-O-TTPy

20

199	2-F-Ph	c-PrCO	2-Nnn-O-TTPy
200	2-F-Ph	c-PrCO	2-Dcn-O-TTPy
201	2-F-Ph	c-PrCO	2-Plt-O-TTPy
202	2-F-Ph	c-PrCO	2-Bnz-O-TTPy
203	2-F-Ph	c-PrCO	2-(t-BuOCOO)-TTPy
204	2-F-Ph	c-PrCO	2-(i-BuO)-TTPy
205	2-F-Ph	c-PrCO	2-Bn-O-TTPy
206	2-F-Ph	c-PrCO	2-MeOCH ₂ O-TTPy
207	2-F-Ph	c-PrCO	2-Piv-OCH ₂ O-TTPy
208	2-F-Ph	c-PrCO	2-Phz-O-TTPy
209	2-F-Ph	c-PrCO	2-MOD-O-TTPy
210	2-F-Ph	c-PrCO	2-MeO-TTPy
211	2-F-Ph	c-PrCO	2-EtO-TTPy
212	2-F-Ph	c-PrCO	2-Lar-O-TTPy
213	2-F-Ph	c-PrCO	2-Acr-O-TTPy
214	2-F-Ph	c-PrCO	2-c-HxC(O)-O-TTPy
215	2-F-Ph	c-PrCO	2-MeOCO-O-TTPy
216	2-F-Ph	c-PrCO	2-EtOCO-O-TTPy
217	2-F-Ph	c-PrCO	2-Fo-NH-TTPy
218	2-F-Ph	c-PrCO	2-Prop-NH-TTPy
219	2-F-Ph	c-PrCO	2-MeNH-TTPy
220	2-F-Ph	c-PrCO	2-EtNH-TTPy
221	2-F-Ph	c-PrCO	2-Me ₂ NH-TTPy
222	2-F-Ph	c-PrCO	2-Acr-NH-TTPy
223	2-F-Ph	c-PrCO	2-c-HxC(O)-NH-TTPy
224	2-F-Ph	c-PrCO	2-MeOC(=N)H-TTPy
225	2-F-Ph	c-PrCO	2-EtOC(=N)H-TTPy
226	2-F-Ph	c-PrCO	2-Bnz-NH-TTPy
227	2-F-Ph	c-PrCO	2-Bnz-O-TFPy
228	2-F-Ph	c-PrCO	2-(t-BuOCOO)-TFPy
229	2-F-Ph	Prop	2-NO ₂ -TTPy
230	2-F-Ph	c-PrCO	2-BnOCO-O-TTPy
231	2-F-Ph	c-PrCO	2-BnOCO-NH-TTPy
232	2-F-Ph	c-PrCO	2-oxo-HFPy
233	2-C1-Ph	c-PrCO	2-oxo-HTPy
234	2-F-Ph	Prop	2-oxo-HTPy
235	2-F-Ph	c-PrCO	2-oxo-HTPy
236	2-F-Ph	Prop	2-AcO-TTPy
237	2-F-Ph	Prop	2-Prop-O-TTPy
238	2-F-Ph	Prop	2-Bur-O-TTPy
239	2-F-Ph	Prop	2-Piv-O-TTPy
240	2-F-Ph	Prop	2-Var-O-TTPy
241	2-F-Ph	Prop	2-Hxn-O-TTPy
242	2-F-Ph	Prop	2-MeOCO-O-TTPy
243	2-F-Ph	Prop	2-EtOCO-O-TTPy
244	2-F-Ph	Prop	2-(t-BuOCOO)-TTPy
245	2-F-Ph	Prop	2-Bnz-O-TTPy
246	2-F-Ph	Prop	2-NH-O-TTPy
247	2-F-Ph	Prop	2-AcNH-TTPy
248	2-F-Ph	Prop	2-Prop-NH-TTPy

(13)

23

249	2-F-Ph	Prop	2-Bur-NH-TTPy
250	2-F-Ph	Prop	2-(t-BuOCOCONH)-TTPy
251	2-F-Ph	Prop	2-BnOCO-NH-TTPy
252	2-Cl-Ph	c-PrCO	2-AcO-TTPy
253	2-Cl-Ph	c-PrCO	2-Prop-O-TTPy
254	2-Cl-Ph	c-PrCO	2-Bur-O-TTPy
255	2-Cl-Ph	c-PrCO	2-Piv-O-TTPy
256	2-Cl-Ph	c-PrCO	2-Var-O-TTPy
257	2-Cl-Ph	c-PrCO	2-Hxn-O-TTPy
258	2-Cl-Ph	c-PrCO	2-MeOCO-O-TTPy
259	2-Cl-Ph	c-PrCO	2-EtOCO-O-TTPy
260	2-Cl-Ph	c-PrCO	2-(t-BuOCOO)-TTPy
261	2-Cl-Ph	c-PrCO	2-Bnz-O-TTPy
262	2-Cl-Ph	c-PrCO	2-NH ₂ -TTPy
263	2-Cl-Ph	c-PrCO	2-AcNH-TTPy
264	2-Cl-Ph	c-PrCO	2-Prop-NH-TTPy
265	2-Cl-Ph	c-PrCO	2-Bur-NH-TTPy
266	2-Cl-Ph	c-PrCO	2-(t-BuOCOCONH)-TTPy
267	2-Cl-Ph	c-PrCO	2-BnOCO-NH-TTPy
268	2-F-Ph	c-PrCO	2-MeOCH ₂ -NH-TTPy
269	2-F-Ph	c-PrCO	2-Phz-NH-TTPy
270	2-F-Ph	c-PrCO	2-MOD-NH-TTPy
271	2-F-Ph	c-PrCO	2-Piv-OCH ₂ -NH-TTPy
272	2-F-Ph	2-F-c-PrCO	TTPy
273	2-F-Ph	2-F-c-PrCO	TTPy
274	2-F-Ph	2-F-c-PrCO	2-OH-TTPy
275	2-F-Ph	2-F-c-PrCO	2-oxo-HTPy
276	2-F-Ph	2-F-c-PrCO	2-AcO-TTPy
277	2-F-Ph	2-F-c-PrCO	2-Bur-O-TTPy
278	2-F-Ph	2-F-c-PrCO	2-Piv-O-TTPy
279	2-F-Ph	2-F-c-PrCO	2-Piv-OCH ₂ -O-TTPy
280	2-Cl-Ph	2-F-c-PrCO	TTPy
281	2-Cl-Ph	2-F-c-PrCO	2-OH-TTPy
282	2-Cl-Ph	2-F-c-PrCO	2-oxo-HTPy
283	2-Cl-Ph	2-F-c-PrCO	2-AcO-TTPy
284	2-Cl-Ph	2-F-c-PrCO	2-Bur-TTPy
285	2-Cl-Ph	2-F-c-PrCO	2-Piv-O-TTPy
286	2-Cl-Ph	2-F-c-PrCO	2-Piv-OCH ₂ -O-TTPy
287	2-F-Ph	2, 2-diF-c-PrCO	TTPy
288	2-F-Ph	2, 2-diF-c-PrCO	2-OH-TTPy
290	2-F-Ph	2, 2-diF-c-PrCO	2-AcO-TTPy
291	2-F-Ph	2, 2-diF-c-PrCO	2-Bur-O-TTPy

24

上記表において、略号は以下の基を示す。

【0030】Ac : アセチル

Acr : アクリロイル

Bn : ベンジル

Bnz : ベンゾイル

c-Bu : シクロプロピル

Bur : ブチリル

Butn : プテノイル

Dcn : デカノイル

DDOZ : 5, 6-ジヒドロ-1, 4, 2-ジオキサン
-3-イル

Et : エチル

Fo : ホルミル

50 c-Hp : シクロヘプチル

25

HPPy : 2, 4, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロフロ
[3, 2-c] ピリジン-5-イル

HTPy : 2, 4, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロチエ
ノ [3, 2-c] ピリジン-5-イル

c-Hx : シクロヘキシル

Hxn : ヘキサンオイル

Lar : ラウロイル。

【0031】 Me : メチル

MOD : (5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソ
レン-4-イル) メチル

Nnn : ノナノイル

Ph : フェニル

Phz : フタリジル

Piv : ピバロイル

Plt : パルミトイル

c-Pn : シクロペンチル

c-Pr : シクロプロピル

Prop : プロピオニル

TPPy : 4, 5, 6, 7-テトラヒドロフロ [3, 2-
c] ピリジン-5-イル

TTPy : 4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-
c] ピリジン-5-イル

Var : バレリル。

【0032】 また、上記表中、好適には、例示化合物番号No. 2, 3, 7, 9, 10, 11, 12, 19, 20, 24, 26, 29, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 89, 90, 98, 99, 106, 107, 108, 109, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122*

A法

10

20

30

26

2, 124, 125, 128, 129, 131, 13
2, 133, 135, 137, 140, 142, 14

4, 149, 151, 156, 160, 168, 17
7, 184, 186, 187, 188, 190, 19

2, 194, 196, 197, 198, 199, 20
0, 201, 203, 204, 206, 207, 20

8, 209, 210, 233, 234, 235, 23
6, 238, 239, 252, 253, 254, 25

5, 274, 275, 276, 277, 278, 27
9, 280, 281, 282, 283, 284, 28

5, 286, 287, 288, 289および290の化
合物をあげることができ、さらに好適には、例示化合物

番号No. 9, 10, 19, 20, 59, 60, 63,
64, 66, 69, 71, 72, 75, 76, 83, 8

4, 85, 86, 98, 106, 113, 116, 11
8, 120, 122, 125, 128, 129, 13

1, 132, 186, 187, 188, 190, 19
2, 194, 196, 197, 198, 199, 20

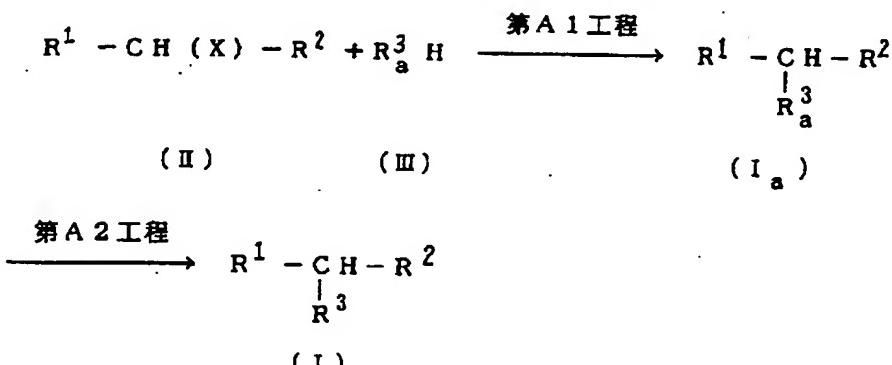
0, 203, 207, 209, 233, 234, 23
5, 236, 238, 239, 252, 253, 25

4, 255, 274, 275, 276, 277, 27
8, 279, 281, 282, 283, 284, 285

および286の化合物をあげることができ、特に好適に
は、例示化合物番号No. 19, 59, 60, 186,
187, 188, 190, 192, 194, 196, 1
97, 198, 203, 207, 233, 234, 23
5, 252, 274, 275および276の化合物をあ
げができる。本発明の一般式(I) を有する化合物
は、以下の方法に従って容易に製造される。

【0033】

【化5】



【0034】 上記式中、R¹, R² およびR³ は、前述
したものと同意義を示し、R³aは、水酸基もしくはニト
ロ基で置換されていてもよい縮環されたヒドロビリジル
基を示し、Xは、ハロゲン原子(好適には、塩素、臭素
50 原子)を示す。

【0035】 A法は、化合物(I) を製造する方法であ
る。第A1工程は、化合物(I)において、R³ が水酸基
もしくはニトロ基で置換されていてもよい縮環されたヒ

ドロビリジル基である化合物(Ia)を製造する工程で、不活性溶剤の存在下または非存在下(好適には、不活性溶剤の存在下)、塩基の存在下または非存在下(好適には、塩基の存在下)、一般式(II)を有する化合物と一般式(III)を有する化合物を反応させることによって達成される。

【0036】使用される塩基は、例えば、トリエチルアミン、トリブチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、ピコリン、ルチジン、コリジン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0] -7-ウンデセン、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0] -5-ノネンのような有機アミン類、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム-t-ブトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのようなアルカリ金属水酸化物であり得、好適には、アルカリ金属炭酸塩である。塩基の量は、好適には、原料化合物(II)に対して、等モル乃至5倍モルである。また、原料化合物(III)は、塩基を兼ねて、または有機アミン類は、溶剤を兼ねて、大過剰使用することができる。

【0037】使用される不活性溶剤は、反応に関与しなければ、特に制限されず、例えば、エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類、アセトン、メチルエチルケトンのようなケトン類、酢酸エチルのようなエステル類、メタノール、エタノール、プロピルアルコール、イソプロピルアルコール、ブチルアルコールのようなアルコール類、アセトニトリルのようなニトリル類、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン、ヘキサメチルホスホリルアミドのようなアミド類、ジメチルスルホキシドのようなスルホキシド類であり得、好適には、アミド類またはスルホキシド類である。

【0038】反応温度は、原料化合物(II)、(III)および溶媒の種類等により異なるが、通常0℃乃至200℃(好適には、室温付近乃至150℃)であり、反応時間は、反応温度等により異なるが、1乃至24時間(好適には、2乃至15時間)である。反応終了後、本反応の目的物は、常法に従って反応混合物から採取される。例えば、析出してくる結晶を濾取することまたは水を加え、必要に応じて、中和して、酢酸エチルのような水不混溶性有機溶媒で抽出し、乾燥した後、抽出溶媒を留去することにより得ることができ、必要ならば常法、例えば、再結晶、カラムクロマトグラフィー等でさらに精製することができる。

【0039】第A2工程は、所望の工程で、(1) R³に含まれる水酸基をアルキル化、アラルキル化またはアシリ化する反応、(2) R³に含まれるニトロ基をアミノ基に変換する反応および(3)得られたアミノ基をアルキル化、アラルキル化またはアシリ化する反応を含

む。

- 【0040】水酸基をアルキル化、アラルキル化またはアシリ化する反応は、不活性溶剤中、塩基の存在下、化合物(Ia)の相当するヒドロキシ化合物を相当するアルキルハライド、アラルキルハライドまたはアシリハライドもしくは酸無水物(例えば、メチルヨーダイド、エチルプロマイド、エチルヨーダイド、プロビルクロライド、プロビルプロマイド、ブチルクロライド、ブチルヨーダイドのようなC₁-C₄アルキルハライド；ベンジルクロライド、ベンジルプロマイド、p-メチルベンジルクロライド、p-メトキシベンジルクロライド、p-クロロベンジルクロライド、p-フルオロベンジルクロライド、ナフチルメチルクロライドのようなC₁-C₁₀アラルキルハライド；メトキシメチルクロライド、1-メトキシエチルクロライド、2-メトキシエチルクロライド、1-メトキシプロピルクロライド、1-メトキシブチルクロライド、エトキシメチルクロライド、プロポキシメチルクロライド、ブチメチルクロライド、アセトキシメチルクロライド、1-アセトキシエチルクロライド、2-アセトキシエチルクロライド、1-アセトキシプロピルクロライド、1-アセトキシブチルクロライド、プロピオニルオキシメチルクロライド、ブチリルオキシメチルクロライド、パレリルオキシメチルクロライド、ビバロイルオキシメチルクロライド、ベンゾイルオキシメチルクロライド、1-ベンゾイルオキシエチルクロライド、p-メチルベンゾイルオキシメチルクロライド、p-メトキシベンゾイルオキシメチルクロライド、p-クロロベンゾイルオキシメチルクロライド、p-フルオロベンゾイルオキシメチルクロライド、ナフトイルオキシメチルクロライドのようなC₁-C₄アルコキシ、C₁-C₆アルカノイルオキシもしくはC₆-C₁₀アリールカルボニルオキシで置換されたC₁-C₄アルキルハライド；アセチルクロライド、プロピオニルクロライド、ブチリルクロライド、ブチリルプロマイド、パレリルクロライド、イソパレリルクロライド、ビバロイルクロライド、ヘキサノイルクロライド、ノナノイルクロライド、デカノイルクロライド、ラウロイルクロライド、バルミトイクロライド、ステアロトイクロライド、ギ酸と酢酸の無水物、無水酢酸、無水プロピオン酸、無水酪酸のようなC₂-C₁₀アルカノイルハライドもしくはギ酸を含むそれらの酸の無水物；アクリロイルクロライド、メタアクリロイルクロライド、クロトノイリクロライド、2-ヘキセノイルクロライドのようなC₃-C₆アルケノイルハライド；シクロプロパンカルボニルクロライド、シクロブタンカルボニルクロライド、シクロペンタンカルボニルクロライド、シクロヘキサンカルボニルクロライド、シクロヘキブタンカルボニルクロライドのようなC₃-C₇シクロアルカンカルボニルハライド；ベンゾイルクロライド、p-メチルベンゾイルクロライド、p-メトキシベンゾイルクロライド、p-

29

ークロロベンゾイルクロライド、p-フルオロベンゾイルクロライド、ナフトイルクロライドのようなC₁ - C₁₀アリールカルボニルハライド；メトキシカルボニルクロライド、エトキシカルボニルクロライド、プロポキシカルボニルクロライド、イソプロポキシカルボニルクロライド、ブトキシカルボニルクロライド、t-ブトキシカルボニルクロライド、二炭酸ジメチル、二炭酸ジエチル、二炭酸ジプロピル、二炭酸ジイソプロピル、二炭酸ジブチル、二炭酸ジt-ブチルのようなC₁ - C₄アルコキシカルボニルハライドもしくはC₁ - C₄アルキル炭酸無水物；ベンジルオキシカルボニルクロライド、p-メチルベンジルオキシカルボニルクロライド、p-メトキシベンジルオキシカルボニルクロライド、p-クロロベンジルオキシカルボニルクロライド、p-フルオロベンジルオキシカルボニルクロライド、ナフチルメチルオキシカルボニルクロライドのようなC₇ - C₁₃アラルキルオキシカルボニルハライド；フタリジルクロライドのようなフタリジルハライド；または(5-メチルもしくは5-フェニル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル)メチルクロライドのような置換メチルハライド)と反応させることによって行われる。

【0041】使用される塩基は、例えば、水素化リチウム、水素化ナトリウムのようなアルカリ金属水素化物、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム-t-ブトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのようなアルカリ金属水酸化物であり得、好適には、アルカリ金属水素化物である。

【0042】使用される不活性溶剤は、反応に関与しなければ、特に制限されず、例えば、エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類、アセトン、メチルエチルケトンのようなケトン類、酢酸エチルのようなエステル類、アセトニトリルのようなニトリル類、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ビロリドン、ヘキサメチルホスホリルアミドのようなアミド類、ジメチルスルホキシドのようなスルホキシド類であり得、好適には、アミド類である。

【0043】反応温度は、原料化合物(IIIa)および溶媒の種類等により異なるが、通常-10℃乃至100℃(好適には、0℃乃至50℃)であり、反応時間は、反応温度等により異なるが、30分間乃至24時間(好適には、1乃至10時間)である。

【0044】ニトロ基をアミノ基に変換する反応は、不活性溶剤中、酸の存在下、化合物(Ia)の相当するニトロ化合物を金属粉と反応させることによって行われる。使用される金属粉は、例えば、鉄粉、錫粉、亜鉛粉であり得、好適には、鉄粉、錫粉である。

【0045】使用される酸は、例えば、塩酸、硫酸のよ

10

30

うな硫酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸のような有機酸であり得、好適には、塩酸、酢酸である。

【0046】使用される不活性溶剤は、反応に関与しなければ、特に制限されず、例えば、水、エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類、メタノール、エタノールのようなアルコール類、上記の使用される酸類またはそれらの混合溶剤であり得、好適には、水と酸類の混合溶剤である。

【0047】反応温度は、原料化合物(IIIa)および溶媒の種類等により異なるが、通常-10℃乃至100℃(好適には、0℃乃至50℃)であり、反応時間は、反応温度等により異なるが、15分間乃至20時間(好適には、30分間乃至10時間)である。また、有機酸中、下記の酸無水物の存在下、本反応を行うことにより、アミノ基がアシル化された化合物が得られる。

【0048】また、後述するC法第2工程(4)と同様にして、ニトロ基をアミノ基に変換することもできる。この際、R¹に含まれるニトロ基も同時に、アミノ基に変換される。

【0049】アミノ基をアルキル化、アラルキル化またはアシル化する反応は、不活性溶剤中、塩基の存在下、化合物(Ia)の相当するアミノ化合物を相当するアルキルハライド、アラルキルハライドまたはアシルハライドもしくは酸無水物(例えば、上記のC₁ - C₄アルキルハライド、C₁ - C₄アルコキシ、C₁ - C₅アルカノイルオキシもしくはC₆ - C₁₀アリールカルボニルオキシで置換されたC₁ - C₄アルキルハライド、C₇ - C₁₃アラルキルハライド、C₂ - C₁₃アルカノイルハライドもしくはギ酸を含むそれらの酸の無水物、C₁ - C₆アルケノイルハライド、C₃ - C₇シクロアルカンカルボニルハライド、C₆ - C₁₀アリールカルボニルハライド、C₁ - C₄アルコキシカルボニルハライドもしくはC₁ - C₄アルキル炭酸無水物、C₇ - C₁₃アラルキルオキシカルボニルハライド、フタリジルハライドまたは(5-メチルもしくは5-フェニル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル)メチルハライド)と反応させることによって行われる。なお、モノ-C₁ - C₄アルキルアミノ化合物を製造する場合には、約1当量のC₁ - C₄アルキルハライドを使用し、ジ-C₁ - C₄アルキルアミノ化合物を製造する場合には、約2当量以上のC₁ - C₄アルキルハライドを使用するのが好ましい。

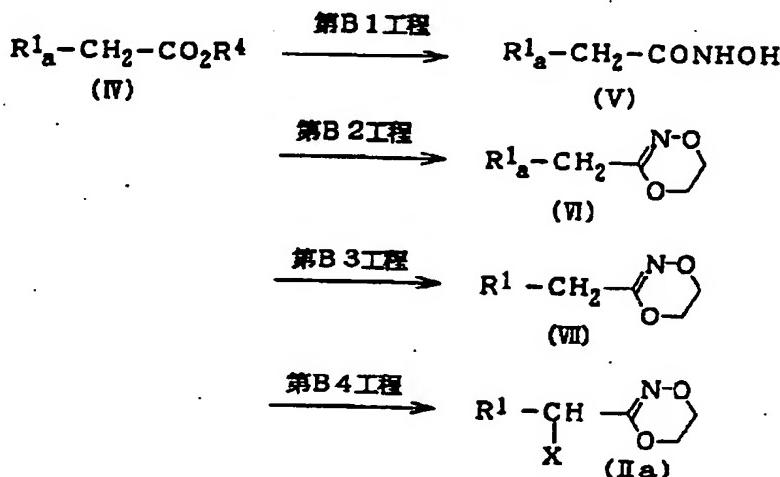
【0050】使用される塩基、不活性溶剤及び反応条件は、前記A法第1工程のものと同様である。反応終了後、各反応の目的物は、常法に従って反応混合物から採取される。例えば、不溶物が存在する場合には、それを濾別し、水を加え、必要に応じて、中和して、酢酸エチルのような水不混溶性有機溶媒で抽出し、乾燥した後、抽出溶媒を留去することにより得ることができ、必要な

らば常法、例えば、再結晶、カラムクロマトグラフィー等でさらに精製することができる。

【0051】化合物(I)の塩は、常法、例えば、エーテル等の不活性溶剤中、化合物(I)を塩酸、マレイン酸等の酸と処理し、析出する結晶を識別することによって、製造することができる。光学活性な化合物(I)は、光学活性な原料化合物(II)を使用するか、ラセミ体の化合物(I)を常法、例えば、分別晶析、液体クロマトグラフィー等により光学分割することによって、得ることができる。

【0052】原料化合物(III)は、公知であるかまたは公知の方法(例えば、M. Podesta et al., Eur. J. Med. Chem.-Chim. Ther. 9(5), 487-490(1974)、特開昭6-1-246186号公報)により容易に製造される。また、化合物(III)において、R³aが、ニトロ基で置換された縮環されたヒドロピリジル基である化合物は、公知であるか*

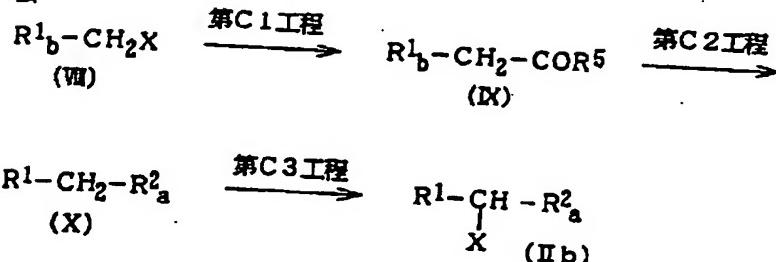
B 法



【0054】

* * 【化7】

C 法



【0055】

【化8】

*または公知の方法(例えば、特開昭6-103088号公報等)により容易に製造されるR³aが縮環されたヒドロピリジル基である化合物のイミノ基をアシル基等(例えば、前記のC₁-C₁₈アルカノイル基等)で保護し(本保護化反応は、前記A法第A2工程(3)と同様に行われる)、次いで、不活性溶剤中(例えば、酢酸、プロピオン酸のような脂肪酸、無水酢酸、無水プロピオン酸のような酸無水物またはそれらの混合溶剤等)、ニトロ化剤(例えば、発煙硝酸、無水の硝酸等)と0℃乃至5

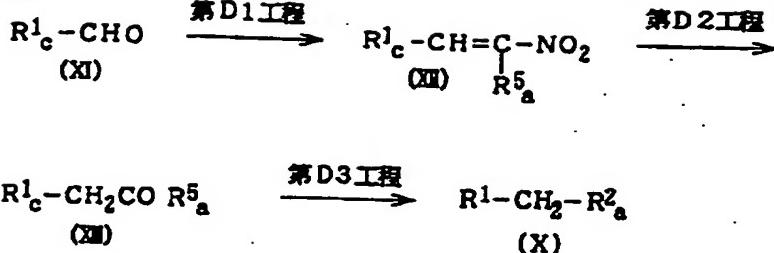
10 0℃で、15分間乃至5時間反応させ、ニトロ化し、最後に、酸(例えば、含水塩酸、含水硫酸等)と20℃乃至100℃で、15分間乃至5時間反応させ、保護基を除去することによっても製造される。また、原料化合物(II)は、以下の方法により容易に製造される。

【0053】

【化6】

33

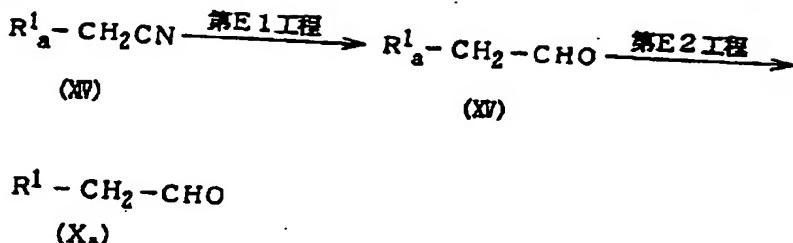
D 法



34

* * 【化9】

E 法



【0056】上記式中、R¹ およびXは、前述したものと同意義を示し、R¹_aは、前記R¹において、シアノ、カルボキシおよびアルコキシカルボニル置換基が除かれ、C₁ - C₅ アルカノイルおよびハロゲノ-C₂ - C₅ アルカノイル置換基が保護されている他、R¹ と同意義を示し、R¹_aは、前記R¹ において、アミノ、シアノ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイルおよびアルコキシカルボニル置換基が除かれ、C₁ - C₅ アルカイル、ハロゲノ-C₂ - C₆ アルカノイルおよび水酸置換基が保護されている他、R¹ と同意義を示し、R¹_c は、C₁ - C₅ アルカノイルおよびハロゲノ-C₂ - C₅ アルカノイル置換基が保護されている他、R¹ と同意義を示し、R²_aは、前記R² において、ジヒドロジオキサジニル基が除かれている他、R² と同意義を示し、R² は、C₁ - C₄ アルキル基を示し、R⁵ は、前記R² において、水酸置換基が保護され、ジヒドロジオキサジニル基が除かれている他、R² からカルボニル部分が除かれた基と同意義を示し、R⁵_aは、前記R² において、ジヒドロジオキサジニル基が除かれている他、R² からカルボニル部分が除かれた基と同意義を示す。

【0057】また、C₁ - C₅ アルカノイルおよびハロゲノ-C₂ - C₆ アルカノイルの保護基は、アルデヒド、ケトンの保護基として、有機化学の分野で通常使用されるものなら、特に限定されず、例えば、カルボニル部分を含む形で、式

$$= \text{C} (\text{O} R^6) (\text{O} R^7) \quad (\text{XV})$$

(式中、R⁶ およびR⁷ は、同一または異なって、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチルのような

C₁ - C₄ アルキル基を示すかまたはR⁶ およびR⁷ が共同してエチレン、トリメチレンのようなC₂ - C₃ アルキレン基を形成する。) を有するアセタール、ケタールであり得、好適には、R⁶ およびR⁷ がメチル、エチル基であるかまたはR⁶ およびR⁷ が共同してエチレン、トリメチレン基を形成する。

【0059】水酸基の保護基は、有機化学の分野で通常使用されるものなら特に限定されず、例えば、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニルのような環状エーテルをあげることができる。

【0060】B法は、一般式 (II) において、R² が、ジヒドロジオキサジニル基である化合物 (II_a) を製造する方法である。第B1工程は、一般式 (V) を有する化合物を製造する工程で、不活性溶剤中 (例えば、メタノール、エタノールのようなアルコール類) 、塩基の存在下 (例えば、ナトリウム メトキサイド、ナトリウム エトキサイド、カトリウム t-ブロキサイド) のう

40 なアルカリ金属アルコキサイド類) 、一般式 (IV) を有する化合物をヒドロキシアミンもしくはその鉱酸塩 (例えば、塩酸塩、硫酸塩等) と、0℃乃至150℃ (好適には、室温付近乃至100℃) で、1乃至24時間 (好適には、2乃至15時間) 反応させることによって行われる。

【0061】第B2工程は、一般式 (VI) を有する化合物を製造する工程で、不活性溶剤中 (例えば、水、メタノール、エタノールのようなアルコール類) 、塩基の存在下 (例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩類、水酸化ナトリウム、水酸化カリ

ウムのようなアルカリ金属水酸化物類)、化合物(V)を、一般式



(式中、 X^{\bullet} および X^{\bullet} は、同一または異なるハロゲン原子を示す。) を有する化合物と、0°C乃至200°C(好適には、室温付近乃至150°C)で、1乃至24時間(好適には、2乃至15時間)反応させることによって行われる。

【0062】第B3工程は、所望の工程で、(1) R^1 に含まれるアルカノイルまたはハロゲノーアルカノイル基の保護基を除去する反応、(2) R^1 に含まれるハロゲン原子をシアノ基に変換する反応および(3) R^1 に含まれるハロゲン原子をカルボキシ基に変換し、更にカルボキシ基をC₁–C₄アルコキシカルボニル基に変換する反応を含む。

【0063】アルカノイル基等の保護基の除去反応は、有機化学の分野で通常使用される方法で行われ、例えば、アセタール、ケタールは、相当する化合物(VI)を不活性溶剤(例えば、水、メタノール、エタノールのようなアルコール類)中、酸(例えば、塩酸、硫酸、硝酸のような鉱酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸のような有機酸等)と、0°C乃至100°C(好適には、室温乃至50°C)で、10分乃至5時間(好適には、30分乃至2時間)反応させることにより除去される。

【0064】ハロゲン原子をシアノ基に変換する反応は、相当する化合物(VI)を、不活性溶剤(例えば、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドのようなアミド類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランのようなエーテル類)中、青酸ナトリウム、青酸カリウム、青酸銅のような金属青酸塩と、0°C乃至200°C(好適には、室温乃至150°C)で、1乃至24時間(好適には、2乃至15時間)反応させることによって行われる。

【0065】ハロゲン原子をカルボキシ基に変換する反応は、相当する化合物(VI)を、不活性溶剤(例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランのようなエーテル類)中、金属マグネシウムと、0°C乃至150°C(好適には、室温乃至100°C)で、30分乃至24時間(好適には、1乃至10時間)反応させ、得られたグリニヤール試薬に炭酸ガスを0°C乃至150°C(好適には、室温乃至100°C)で、30分乃至24時間(好適には、1乃至10時間)反応させることによって行われる。

【0066】カルボキシ基をC₁–C₄アルコキシカルボニル基に変換する反応は、相当するカルボン酸を、酸(例えば、塩酸、硫酸、硝酸のような鉱酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸のような有機酸等)の存在下、メタノール、エタノール、プロピルアルコール、イソブロピルアルコール、

ブタノールのようなC₁–C₄アルコール類と、0°C乃至100°C(好適には、室温乃至50°C)で、30分乃至5時間(好適には、1時間乃至2時間)反応させることにより行われる。本反応は、通常大過剰のC₁–C₄アルコールを溶剤を兼ねて使用する。

【0067】第B4工程は、一般式(II₁)を有する化合物を製造する工程で、不活性溶剤中(例えば、メチレンクロライド、クロロホルム、四塩化炭素のようなハロゲン化炭素類)、化合物(VII)を塩素、臭素、沃素のようなハロゲンまたは過酸化ベンゾイルのようなラジカル開始剤の存在下、N-クロロスクシミド、N-プロモスクシミド、N-ヨードスクシミドのようなハロゲノイミド類と、0°C乃至100°C(好適には、室温乃至50°C)で、30分乃至20時間(好適には、1時間乃至15時間)反応させることにより行われる。

【0068】C法は、一般式(II)において、R²が、R² (R²からジヒドロジオキサジニル基が除かれた基)である化合物(II₁)を製造する方法である。第C1工程は、一般式(IX)を有する化合物を製造する工程で、不活性溶剤中(例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランのようなエーテル類)中、一般式(VIII)を有する化合物を金属マグネシウムと、0°C乃至150°C(好適には、室温乃至100°C)で、30分乃至24時間(好適には、1乃至10時間)反応させ、得られたグリニヤール試薬に、一般式



(式中、R⁶およびXは、前述したものと同意義を示し、R⁶は、シアノ置換基が除かれている他、R⁶と同意義を示し、R⁶は、水素原子が除かれている他、R⁶と同意義を示す。)を有する化合物を0°C乃至150°C(好適には、室温乃至100°C)で、30分乃至24時間(好適には、1乃至10時間)反応させることによつて行われる。

【0069】第C2工程は、所望の工程で、(1) R¹に含まれるアルカノイルまたはハロゲノーアルカノイル基の保護基を除去する反応、(2) R¹、R⁵等に含まれる水酸基の保護基を除去する反応、(3) R¹に含まれるハロゲン原子をシアノ基に変換し、シアノ基を順次カルバモイル基およびカルボキシ基に変換し、更にカルボキシ基をC₁–C₄アルコキシカルボニル基に変換する反応、(4) R¹に含まれるニトロ基をアミノ基に変換する反応および(5) R¹に含まれるアルキルチオ基をスルファモイル基に変換する反応を含む。アルカノイル基等の保護基の除去反応および水酸基の保護基である環状エーテル基の除去反応は、前記第B3工程(1)の反応と同様に行われる。

【0070】ハロゲン原子をシアノ基に変換する反応は、前記第B3工程(2)の反応と同様に行われる。な

お、本反応では、原料化合物(IX)において、R⁵にハロゲン原子が含まれないものを用いることが好ましい。また、R⁵にハロゲン原子を含む化合物を用いて、そのハロゲン原子をシアノ基に変換することもできる。

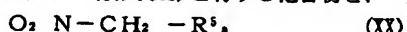
【0071】シアノ基を順次カルバモイル基およびカルボキシ基に変換する反応は、相当する化合物(IX)を、含水硫酸(例えば含水硫酸、含水塩酸、含水硝酸等)と、0℃乃至200℃(好適には、室温乃至100℃)で、1乃至24時間(好適には、2乃至15時間)反応させることによって行われる。本反応において、酸濃度を調節することにより、カルバモイル基およびカルボキシ基に段階的に変換された化合物が得られる。例えば、約90%硫酸中で反応させ、カルバモイル基に変換させ、次いで、これを約60%硫酸中で反応させ、カルボキシ基に変換させることができる。カルボキシ基をC₁-C₄アルコキシカルボニル基に変換する反応は、前記第B3工程(3)後段の反応と同様に行われる。

【0072】ニトロ基をアミノ基に変換する反応は、相当する化合物(IX)を、不活性溶剤(例えば、メタノール、エタノール等のアルコール類)中、還元触媒(例えば、ラネーニッケル、パラジウム-炭素、酸化白金等)の存在下、水素ガス(1気圧乃至5気圧)と、0℃乃至150℃(好適には、室温乃至100℃)で、30分乃至24時間(好適には、1乃至10時間)反応させることによって行われる。アルキルチオ基をスルファモイル基に変換する反応は、相当する化合物(IX)を、不活性溶剤(例えば、水、酢酸、プロピオン酸のような有機酸類またはそれらの混合溶剤)中、ハロゲン化剤(例えば、塩素、臭素等)と、-10℃乃至100℃(好適には、-5℃乃至50℃)で、30分乃至24時間(好適には、1乃至10時間)反応させ、得られた相当するスルホニルハライド体を、不活性溶剤(例えば、水またはメタノール、エタノールのようなアルコール類)中、アンモニアと0℃乃至100℃(好適には、室温乃至50℃)で、30分乃至24時間(好適には、1乃至10時間)反応させることによって行われる。

【0073】第C3工程は、化合物(II_b)を製造する工程で、化合物(X)を前記第B4工程と同様にハロゲン化することにより行われる。

【0074】D法は、C法の化合物(X)を別途に製造する方法である。第D1工程は、一般式(XII)を有する化合物を製造する工程で、不活性溶剤中(例えば、酢酸、プロピオン酸のような有機酸類)、塩基の存在下

(例えば、酢酸アンモニウム、プロピオン酸アンモニウム、安息香酸アンモニウムのような有機酸アンモニウム類)、一般式(XI)を有する化合物を、一般式



(式中、R⁵は、前述したものと同意義を示す。)を有する化合物と、室温乃至200℃(好適には、50℃乃至150℃)で、1乃至24時間(好適には、2乃至1

5時間)反応させることによって行われる。第D2工程は、一般式(XIII)を有する化合物を製造する工程で、化合物(XII)を、不活性溶剤(例えば、酢酸、プロピオン酸のような有機酸類)中、水の存在下、還元剤(例えば、金属亜鉛、金属鉄等)と、室温乃至250℃(好適には、50℃乃至150℃)で、30分乃至24時間(好適には、1乃至10時間)反応させることによって行われる。第D3工程は、所望の工程で、(1)R^{1c}に含まれるアルカノイルまたはハロゲノーアルカノイル基の保護基を除去する反応を含み、前記第B3工程の相当する反応と同様に行われる。

【0075】E法は、C法の化合物(X)において、R^{1c}がホルミル基である化合物(Xa)を別途に製造する方法である。第E1工程は、一般式(XV)を有する化合物を製造する工程で、不活性溶剤中(例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランのようなエーテル類)、一般式(XIV)を有する化合物を、還元剤(例えば、リチウムトリ(t-ブトキシ)アルミニウムヒドリド、リチウムアルミニウムヒドリドのようなアルミニウムヒドリド類)と、-30乃至50℃(好適には、0℃乃至室温)で、1乃至24時間(好適には、2乃至15時間)反応させることによって行われる。第E2工程は、所望の工程で、(1)R^{1c}に含まれるアルカノイルまたはハロゲノーアルカノイル基の保護基を除去する反応および(2)R^{1c}に含まれるハロゲン原子をシアノ基に変換し、シアノ基をカルボキシ基に変換し、さらにカルボキシ基をアルコキシカルボニル基に変換する反応を含み、これらの反応は、前記第C2工程の相当する反応と同様に行われる。

【0076】反応終了後、各反応の目的物は、常法に従って反応混合物から採取される。例えば、必要に応じて、不溶物が存在するときは、それを濾別し、反応液が酸性またはアルカリ性のときは、それを中和して、溶剤を留去することまたは残渣に水を加え、酢酸エチルのような水不混溶性有機溶媒で抽出し、乾燥した後、抽出溶媒を留去することにより得ることができ、必要なならば常法、例えば、再結晶、カラムクロマトグラフィー等でさらに精製することができる。また、目的物がカルボン酸誘導体のときは、反応液をアルカリ性にして、酢酸エチルのような水不混溶性有機溶媒で抽出し、水層を取り、それを中和後、酢酸エチルのような水不混溶性有機溶媒で抽出し、乾燥した後、抽出溶媒を留去することにより得ることができる。

【0077】

【発明の効果】本発明の前記一般式(I)を有する化合物は、優れた血小板凝集抑制作用等を有し、血栓、塞栓症の予防、治療薬としてきわめて有用である。

【0078】試験例1

マウス出血時間延長作用

試験動物は、10匹のICR系雄性マウス(日本チャーチル)

ルスリバー（株）から供給）を一群として用いた。被検薬物は5%アラビアゴム水溶液に懸濁し、マウスに3日間にわたり試験の48時間、24時間および4時間前に経口投与した。マウスを保定器内にいれ、尾先端部5mmを切断し、先端部から2cmを37℃に保温した生理食塩液中に浸した。出血が連続15秒間停止した時点を止血とし、尾先端の切断から止血までの時間を出血時間とした。出血時間は最大5分間観察し、止血まで時間が5分以上の場合には出血時間を5分（300秒）とした。出血時間延長作用は被検薬物を含有しない5%アラビアゴム水溶液を投与した対照群のマウスの出血時間に対する比率とした。その結果を表2に示す。

【0079】試験例2

血小板凝集抑制作用

試験動物は、4匹のSD系雌性ラット（日本チャールスリバー（株）から供給）を一群として用いた。被検薬物は、5%アラビアゴム水溶液に懸濁し、試験の4時間前にラットに経口投与した。一部の被検薬物については3日間にわたり試験の48時間、24時間および4時間前に経口投与した。対照群のラットには被検薬物を含有しない5%アラビアゴム水溶液を投与した。血小板凝集は、P. LumleyとP. P. A. Humphreyの方法（J. Pharmacol.

10

20

*1. Methods, 6, 153-166(1981) を一部修正して測定した。麻酔下のラット腹部大動脈より血液5.4mlを3.8%（W/V）クエン酸ナトリウム溶液（0.6ml）を抗凝固剤として採血した。得られたクエン酸塩加血を1.2mlづつキュベットに分注し、37℃で攪拌（1000rpm）した。2分間の予備加温の後、キュベット内から血液0.3mlを分取して、自動血球測定装置（B-4000、東亜医用電子）を用い血小板数を測定し、血小板数前値とした。次にキュベット内の血液0.9mlにアデノシン二リン酸（ADP）溶液（0.05mM）またはコラーゲン懸濁液（0.06mg/ml）を0.1ml加え、血小板凝集を惹起した。ADP添加2分後あるいはコラーゲン添加4分後に血液0.3mlを分取して血小板数を測定し、血小板数後値とした。血小板凝集率は次の式により求めた。

$$\frac{100 \times (\text{血小板数前値} - \text{血小板数後値})}{\text{血小板数前値}}$$

また、被検薬物の血小板凝集抑制作用は対照群ラットの血小板凝集率との比較から求めた。その結果を表2に示す。

【0080】

【表2】

被検薬物	試験例1（出血時間）			試験例2（%抑制）		
	3 mg/Kg	1 mg/Kg	3 mg/Kg	10 mg/Kg		
実施例5の化合物	2.20	-	74.2	100		
実施例6の化合物	2.13	-	29.3	97.8		
実施例12の化合物	> 2.75	57.1	98.1	-		
実施例20の化合物	> 2.75	98.8	-	-		
実施例22の化合物	2.30	-	-	98.9		
実施例23の化合物	> 2.75	100	-	-		
実施例25の化合物	> 2.75	100	-	-		
実施例26の化合物	> 2.75	-	-	97.6		
化合物A ^{*)}	1.00	-	-	3.7		
化合物B ^{***}	1.80	-	25.7	98.8		

*) 化合物A : 5-(2-クロロベンジル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン

**) 投与量: 30 mg/Kg

***) 化合物B : 5-(2-クロロ- α -メトキシカルボニルベンジル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン。

【0081】化合物(I)を血栓、塞栓症の治療薬として用いる場合、それ自体あるいは適宜の薬理学的に許容される担体、賦形剤、希釈剤等と混合し、散剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤、注射剤等の医薬組成物として經

口的または非経口的に投与することができる。投与量は対象疾患の状態、投与方法により異なるが、経口投与では通常1回量1乃至1000mg、とりわけ約10乃至500mgが、静脈内投与では通常1回量0.5乃至500mg、とりわけ約5乃至250mgが好ましく、これらの薬用量を症状に応じて1日1乃至3回投与するのが望ましい。以下に実施例を示して本発明をさらに詳細に説明するが、本発明の範囲はこれらに限定されるものではない。

【0082】

【実施例】

実施例1

5-(2-クロロ- α -トリフルオロアセチルベンジル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ビリジン(例示化合物番号113)

4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ビリジン塩酸塩0.39g (2.6mmol) および炭酸ナトリウム0.28g (2.6mmol) に塩化メチレン10mlを加え、攪拌しながら、2-クロロ- α -トリフルオロアセチルベンジルプロマイド0.67g (2.2mmol) の塩化メチレン10ml溶液を室温でゆっくり滴下し、室温で3時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル200mlを加え、有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶剤；トルエン：酢酸エチル=100:4)に付し、目的化合物0.31gを無色油状物として得た。

IRスペクトル(キャビラリー, ν_{max} cm⁻¹) : 1685, 1705.

NMRスペクトル(CDCl₃, δ) : 2.90-3.04(2H, m), 3.90(1H, t, J=6.0Hz), 4.01(1H, t, J=6.0Hz), 5.51(1H, d, J=7.3Hz), 5.58(1H, d, J=7.3Hz), 6.82(1H, d, J=5.4Hz), 7.19(2H, d, J=5.4Hz), 7.36-7.58(4H, m).

マススペクトル(CI, m/z) : 360(M⁺+1)。

【0083】実施例2

5-[2-クロロ- α -(5, 6-ジヒドロ-1, 4, 2-ジオキサン-3-イル)ベンジル]-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ビリジン(例示化合物番号3)

2-クロロ- α -トリフルオロアセチルベンジルプロマイドの代わりに、2-クロロ- α -(5, 6-ジヒドロ-1, 4, 2-ジオキサン-3-イル)ベンジルプロマイドを用いて、実施例1と同様にして、77%の収率で無色油状の目的化合物を得た。

NMRスペクトル(CDCl₃, δ) : 2.77-2.94(4H, m), 3.63(1H, d, J=14.4Hz), 3.79(1H, d, J=14.4Hz), 3.96-4.02(1H, m), 4.08-4.14(1H, m), 4.27-4.32(1H, m), 4.36-4.42(1H, m), 4.75(1H, s), 6.70(1H, d, J=5.4Hz), 7.07(1H, d, J=5.4Hz), 7.20-7.90(4H, m).

マススペクトル(CI, m/z) : 349(M⁺+1)。

目的化合物2.7gをジエチルエーテル100mlに溶解し、室温で塩化水素ガスを吹き込み、析出する結晶を濾取して、目的化合物の塩酸塩2.3gを無色粉末として得た。

融点 104-107°C.

元素分析値(%) : C, 47.5%; H, 5.13%; N, 6.80% 理論値: C, 49.52%; H, 5.13%; N, 6.80% 分析値: C, 49.81%; H, 4.73%; N, 6.56%.

【0084】実施例3

5-[2-フルオロ- α -(5, 6-ジヒドロ-1, 4, 2-ジオキサン-3-イル)ベンジル]-4,5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ビリジン(例示化合物番号2)

2-クロロ- α -トリフルオロアセチルベンジルプロマイドの代わりに、2-フルオロ- α -(5, 6-ジヒドロ-1, 4, 2-ジオキサン-3-イル)ベンジルプロマイドを用いて、実施例1と同様にして、50%の収率で無色油状の目的化合物を得た。

NMRスペクトル(CDCl₃, δ) : 2.73-2.98(4H, m), 3.63(1H, d, J=13.8Hz), 3.79(1H, d, J=13.8Hz), 3.95

10 -4.18(2H, m), 4.23-4.45(2H, m), 4.61(1H, s), 6.70(1H, d, J=5.4Hz), 7.09(1H, d, J=5.4Hz), 7.20-7.80(4H, m).

マススペクトル(CI, m/z) : 333(M⁺+1)。

また、実施例2の後段と同様にして、81%の収率で、目的化合物の塩酸塩を無色粉末として得た。

融点 108-112°C.

元素分析値(%) : C, 51.5%; H, 5.21%; N, 7.24%

理論値: C, 52.78%; H, 5.21%; N, 7.24% 分析値: C, 53.19%; H, 4.99%; N, 7.16%.

【0085】実施例4

5-[2, 6-ジフルオロ- α -(5, 6-ジヒドロ-1, 4, 2-ジオキサン-3-イル)ベンジル]-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ビリジン(例示化合物番号7)

2-クロロ- α -トリフルオロアセチルベンジルプロマイドの代わりに、2, 6-ジフルオロ- α -(5, 6-ジヒドロ-1, 4, 2-ジオキサン-3-イル)ベンジルプロマイドを用いて、実施例1と同様にして、8%の収率で無色粉末状の目的化合物を得た。

融点 151-153°C.

NMRスペクトル(CDCl₃, δ) : 2.81-2.93(4H, m), 3.62(1H, d, J=14.0Hz), 3.79(1H, d, J=14.0Hz), 4.00-4.10(2H, m), 4.26-4.36(2H, m), 4.59(1H, s), 6.70(1H, d, J=5.4Hz), 7.08(1H, d, J=5.4Hz), 7.20-7.80(4H, m).

マススペクトル(CI, m/z) : 351(M⁺+1)。

元素分析値(%) : C, 51.5%; H, 4.60%; N, 8.00%

理論値: C, 58.27%; H, 4.60%; N, 8.00% 分析値: C, 58.22%; H, 4.61%; N, 7.79%.

【0086】実施例5

5-(2-クロロ- α -シクロプロビルカルボニルベンジル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ビリジン(例示化合物番号60)

2-クロロ- α -トリフルオロアセチルベンジルプロマイドの代わりに、2-クロロ- α -シクロプロビルカルボニルベンジルプロマイドを用いて、実施例1と同様にして、66%の収率で黄色油状の目的化合物を得た。

NMRスペクトル(CDCl₃, δ) : 0.78-0.90(2H, m), 0.96-1.06(2H, m), 2.15-2.29(1H, m), 2.83-2.94(4H, m), 3.56(1H, d, J=4.3Hz), 3.72(1H, d, J=4.3Hz), 5.

43

06(1H, s), 6.68(1H, d, J=4.9Hz), 7.06(1H, d, J=4.9Hz), 7.10-7.70(4H, m)。

マススペクトル (CI, m/z) : 332(M⁺+1), 262。

また、塩化水素ガスの代わりに濃硫酸を用いて、実施例2の後段と同様にして70%の収率で、目的化合物の塩酸塩を白色結晶として得た。

融点 184-186°C。

元素分析値 (%) : C₁₇H₁₉ClNO₃·H₂SO₄ として

理論値 : C, 50.28%; H, 4.69%; N, 3.26%

分析値 : C, 50.43%; H, 4.53%; N, 2.87%。

【0087】実施例6

5-(2-フルオロ-α-プロピオニルベンジル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ビリジン (例示化合物番号19)

1-(2-フルオロフェニル)-2-ブタノン1.85g (11.13 mmol) を四塩化炭素30mlに溶解し、その溶液に臭素1.78gの四塩化炭素15ml溶液を室温で、30分かけて滴下し、室温で、5時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出し、抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を濃縮して、粗製の2-フルオロ-α-プロピオニルベンジルプロマイドを得た。この粗製物に、4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ビリジン塩酸塩1.95g (11.13 mmol) 、無水炭酸カリウム3.38g (24.45 mmol) およびジメチルホルムアミド30mlを加え、室温で5時間攪拌した。反応混合物にトルエンを加え、不溶物を濾別して、濾液を減圧で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶剤 ; トルエン : 酢酸エチル=1:9:1) に付し、目的化合物1.17gを淡黄色油状物として得た。

IRスペクトル (キャビラリー, ν_{max} cm⁻¹) : 1715。
NMRスペクトル (CDCl₃, δ) : 1.03(3H, t, J=7.0Hz), 2.50(2H, q, J=7.0Hz), 2.80-2.95(4H, m), 3.53(1H, d, J=11.0Hz), 3.63(1H, d, J=11.0Hz), 4.75(1H, s), 6.67(1H, d, J=5.7Hz), 7.05(1H, d, J=5.7Hz), 7.10-7.55(4H, m)。

マススペクトル (CI, m/z) : 304(M⁺+1), 246。

また、塩化水素ガスを吹き込む代わりに、マレイン酸を加える他、実施例2の後段と同様にして、54%の収率で、目的化合物のマレイン酸塩を無色粉末として得た。

融点 101-103°C。

元素分析値 (%) : C₁₇H₁₉FNOS·C₄H₄O₄·1/2H₂O として

理論値 : C, 58.86%; H, 5.41%; N, 3.27%

分析値 : C, 59.19%; H, 5.33%; N, 3.19%。

【0088】実施例7

5-(α-アセチル-2-クロロベンジル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ビリジン (例示化合物番号10)

1-(2-フルオロフェニル)-2-ブタノンの代わりに、1-(2-クロロフェニル)-2-ブタノンを用

44

いて、実施例6と同様にして、目的化合物を淡黄色油状物として44%の収率で得た。

IRスペクトル (キャビラリー, ν_{max} cm⁻¹) : 1715。
NMRスペクトル (CDCl₃, δ) : 2.13(3H, s), 2.70-2.95(4H, m), 3.50(1H, d, J=10.0Hz), 3.70(1H, d, J=10.0Hz), 4.93(1H, s), 6.65(1H, d, J=5.7Hz), 7.05(1H, d, J=5.7Hz), 7.10-7.75(4H, m)。

マススペクトル (CI, m/z) : 306(M⁺+1), 262。

また、実施例2の後段と同様にして、70%の収率で、目的化合物の塩酸塩を淡黄色粉末として得た。

融点 98-101°C。

元素分析値 (%) : C₁₇H₁₉ClNO₃·HCl·1/2H₂O として

理論値 : C, 54.70%; H, 5.16%; N, 3.98%

分析値 : C, 55.09%; H, 4.97%; N, 3.80%。

【0089】実施例8

5-(2-クロロ-α-プロピオニルベンジル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ビリジン (例示化合物番号20)

1-(2-フルオロフェニル)-2-ブタノンの代わりに、1-(2-クロロフェニル)-2-ブタノンを用いて、実施例6と同様にして、目的化合物を淡黄色油状物として32%の収率で得た。

NMRスペクトル (CDCl₃, δ) : 1.05(3H, t, J=6.5Hz), 2.31-2.58(2H, m), 2.75-3.00(4H, m), 3.48(1H, d, J=14.5Hz), 3.68(1H, d, J=14.5Hz), 4.97(1H, s), 6.65(1H, d, J=6.0Hz), 7.05(1H, d, J=6.0Hz), 7.10-7.65(4H, m)。

マススペクトル (CI, m/z) : 320(M⁺+1)。

また、実施例2の後段と同様にして、25%の収率で、目的化合物の塩酸塩を淡黄色粉末として得た。

融点 110-115°C。

元素分析値 (%) : C₁₇H₁₉ClNO₃·HCl·H₂O として

理論値 : C, 54.55%; H, 5.92%; N, 3.74%

分析値 : C, 54.39%; H, 5.59%; N, 3.73%。

【0090】実施例9

5-(2-クロロ-α-ヘキサノイルベンジル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ビリジン (例示化合物番号125)

1-(2-フルオロフェニル)-2-ブタノンの代わりに、1-(2-クロロフェニル)-2-ヘプタノンを用いて、実施例6と同様にして、目的化合物を黄色油状物として10%の収率で得た。

NMRスペクトル (CDCl₃, δ) : 0.90(3H, t, J=7.6Hz), 1.10-1.60(6H, m), 2.40(2H, t, J=8.0Hz), 2.75-3.00(4H, m), 3.50(1H, d, J=14.5Hz), 3.70(1H, d, J=14.5Hz), 5.00(1H, s), 6.65(1H, d, J=6.0Hz), 7.05(1H, d, J=6.0Hz), 7.10-7.60(4H, m)。

マススペクトル (CI, m/z) : 362(M⁺+1), 262。

45

【0091】実施例10

5-(α -アセチル-2-フルオロベンジル)-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ [3,2-c] ピリジン (例示化合物番号9)

1-(2-フルオロフェニル)-2-ブタノンの代わりに、1-(2-フルオロフェニル)-2-プロパンを用いて、実施例6と同様にして、目的化合物を淡黄色油状物として55%の収率を得た。

IRスペクトル(キャビラリー, ν ... cm⁻¹) : 1715. NMRスペクトル(CDCl₃, δ) : 2.18(3H, s), 2.80-2.95(4H, m), 3.55(1H, d, J=12.0Hz), 3.65(1H, d, J=12.0Hz), 4.72(1H, s), 6.65(1H, d, J=5.5Hz), 7.05(1H, d, J=5.5Hz), 7.10-7.55(4H, m).

マススペクトル(CI, m/z) : 290(M⁺+1), 246.

また、塩化水素ガスを吹き込む代わりに、マレイン酸を加える他、実施例2の後段と同様にして、61%の収率で、目的化合物のマレイン酸塩を淡黄色粉末として得た。

融点 104-106°C.

元素分析値(%) : C, 61.6%; H, 4.0%; N, 3.38%.

理論値 : C, 57.96%; H, 5.10%; N, 3.38%.

分析値 : C, 58.36%; H, 4.94%; N, 3.39%.

【0092】実施例11

5-(α -シクロブチルカルボニル-2-フルオロベンジル)-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ [3,2-c] ピリジン (例示化合物番号106)

1-(2-フルオロフェニル)-2-ブタノンの代わりに、2-フルオロベンジルシクロブチルケトンを用いて、実施例6と同様にして、目的化合物を淡黄色油状物として24%の収率を得た。

NMRスペクトル(CDCl₃, δ) : 1.70-2.55(6H, m), 2.80-3.00(4H, m), 3.50(1H, d, J=11.0Hz), 3.62(1H, d, J=11.0Hz), 3.70-3.90(1H, m), 4.73(1H, s), 6.65(1H, d, J=6.0Hz), 7.05(1H, d, J=6.0Hz), 7.10-7.50(4H, m).

マススペクトル(CI, m/z) : 330(M⁺+1), 246.

また、塩化水素ガスを吹き込む代わりに、マレイン酸を加える他、実施例2の後段と同様にして、57%の収率で、目的化合物のマレイン酸塩を無色粉末として得た。

融点 99-104°C.

元素分析値(%) : C, 61.6%; H, 4.0%; N, 3.38%.

理論値 : C, 60.78%; H, 5.54%; N, 3.08%.

分析値 : C, 60.97%; H, 5.48%; N, 2.94%.

NMRスペクトル(CDCl₃, δ) : 1.70-2.30(6H, m), 3.10-3.30(4H, m), 3.68-3.82(1H, m), 4.30(2H, brs), 5.55(1H, s), 6.30(2H, s), 6.72(1H, d, J=6.5Hz), 7.20(1H, d, J=6.5Hz), 7.25-7.60(4H, m).

【0093】実施例12

5-(α -シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル)-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ [3,

46

46

2-c] ピリジン (例示化合物番号59)

1-(2-フルオロフェニル)-2-ブタノンの代わりに、2-フルオロベンジルシクロプロピルケトンを用いて、実施例6と同様にして、目的化合物を無色油状物として6.9%の収率を得た。

NMRスペクトル(CDCl₃, δ) : 0.78-0.90(2H, m), 0.98-1.11(2H, m), 2.22-2.34(1H, m), 2.72-2.98(4H, m), 3.58(1H, d, J=4.2Hz), 3.68(1H, d, J=4.2Hz), 4.85(1H, s), 6.68(1H, d, J=4.9Hz), 7.06(1H, d, J=4.9Hz), 7.20-7.60(4H, m).

マススペクトル(CI, m/z) : 316(M⁺+1), 246.

また、実施例2の後段と同様にして、75%の収率で、目的化合物の塩酸塩を白色結晶として得た。

融点 171-173°C.

元素分析値(%) : C, 61.44%; H, 5.44%; N, 3.98%.

理論値 : C, 61.44%; H, 5.44%; N, 3.98%.

分析値 : C, 61.37%; H, 5.74%; N, 3.85%.

【0094】実施例13

5-(α -ブチリル-2-フルオロベンジル)-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ [3,2-c] ピリジン (例示化合物番号116)

1-(2-フルオロフェニル)-2-ブタノンの代わりに、1-(2-フルオロフェニル)-2-ペントノンを用いて、実施例6と同様にして、目的化合物を淡黄色油状物として41%の収率を得た。

NMRスペクトル(CDCl₃, δ) : 0.82(3H, t, J=9.5Hz), 1.45-1.70(2H, m), 2.41(2H, t, J=8.0Hz), 2.75-2.95(4H, m), 3.55(1H, d, J=13.0Hz), 3.62(1H, d, J=13.0Hz), 4.75(1H, s), 6.65(1H, d, J=6.0Hz), 7.05(1H, d, J=6.0Hz), 7.10-7.55(4H, m).

マススペクトル(CI, m/z) : 318(M⁺+1), 246.

また、塩化水素ガスを吹き込む代わりに、マレイン酸を加える他、実施例2の後段と同様にして、36%の収率で、目的化合物のマレイン酸塩を無色粉末として得た。

融点 89-90°C.

元素分析値(%) : C, 60.96%; H, 5.58%; N, 3.23%.

理論値 : C, 60.96%; H, 5.58%; N, 3.23%.

分析値 : C, 60.69%; H, 5.43%; N, 3.01%.

40 【0095】実施例14

5-(2-フルオロ- α -バレリルベンジル)-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ [3,2-c] ピリジン (例示化合物番号120)

1-(2-フルオロフェニル)-2-ブタノンの代わりに、1-(2-フルオロフェニル)-2-ヘキサノンを用いて、実施例6と同様にして、目的化合物を淡黄色油状物として46%の収率を得た。

NMRスペクトル(CDCl₃, δ) : 0.83(3H, t, J=8.0Hz), 1.12-1.35(2H, m), 1.40-1.70(2H, m), 2.45(2H, t, J=8.2Hz), 2.60-2.90(4H, m), 3.52(1H, d, J=14.0Hz).

47

z , 3.65(1H, d, $J=14.0\text{Hz}$), 4.75(1H, s), 6.65(1H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 7.05(1H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 7.10-7.50(4H, m)。

マススペクトル (CI, m/z) : 332(M^++1), 246。

また、塩化水素ガスを吹き込む代わりに、マレイン酸を加える他、実施例2の後段と同様にして、26%の収率で、目的化合物のマレイン酸塩を無色粉末として得た。

融点 92-93°C。

元素分析値 (%) : $C_{18}H_{20}FNOS \cdot C_4H_4O_4$ として

理論値 : C, 61.73%; H, 5.86%; N, 3.13%

分析値 : C, 61.38%; H, 5.88%; N, 2.59%。

【0096】実施例15

5-(2-フルオロ- α -ビバロイルベンジル)-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン (例示化合物番号122)

1-(2-フルオロフェニル)-2-ブタノンの代わりに、1-(2-フルオロフェニル)-3,3-ジメチル-2-ブタノンを用いて、実施例6と同様にして、目的化合物を淡黄色油状物として87%の収率で得た。

NMRスペクトル ($CDCl_3$, δ) : 1.10(9H, s), 2.74-3.00(4H, m), 3.55(1H, d, $J=15.0\text{Hz}$), 3.66(1H, d, $J=15.0\text{Hz}$), 5.23(1H, s), 6.63(1H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 7.03(1H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 7.10-7.55(4H, m)。

マススペクトル (CI, m/z) : 332(M^++1), 246。

また、実施例2の後段と同様にして、34%の収率で、目的化合物の塩酸塩を淡黄色粉末として得た。

融点 85-90°C。

元素分析値 (%) : $C_{18}H_{20}FNOS \cdot HCl \cdot H_2O$ として

理論値 : C, 59.14%; H, 6.23%; N, 3.63%

分析値 : C, 58.99%; H, 6.57%; N, 3.17%。

【0097】実施例16

5-[2-クロロ- α -(4-フルオロベンゾイル)ベンジル]-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン (例示化合物番号149)

1-(2-フルオロフェニル)-2-ブタノンの代わりに、2-クロロベンジル 4-フルオロフェニルケトンを用いて、実施例6と同様にして、目的化合物を淡黄色油状物として58%の収率で得た。

NMRスペクトル ($CDCl_3$, δ) : 2.80-3.00(4H, m), 3.63(1H, d, $J=16.0\text{Hz}$), 3.80(1H, d, $J=16.0\text{Hz}$), 5.80(1H, s), 6.63(1H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 7.00-7.60(6H, m), 7.95-8.15(2H, m)。

マススペクトル (CI, m/z) : 386(M^++1), 262。

また、実施例2の後段と同様にして、40%の収率で、目的化合物の塩酸塩を黄褐色粉末として得た。

融点 121-130°C。

元素分析値 (%) : $C_{18}H_{18}ClFNOS \cdot HCl \cdot 1/2H_2O$ として

理論値 : C, 58.47%; H, 4.44%; N, 3.25%

分析値 : C, 58.25%; H, 4.86%; N, 3.48%。

【0098】実施例17

48

5-(2-フルオロ- α -イソブチリルベンジル)-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン (例示化合物番号118)

1-(2-フルオロフェニル)-2-ブタノンの代わりに2-フルオロベンジル イソプロピルケトンを用いて、実施例6と同様にして目的化合物を黄色油状物として44%の収率で得た。

NMRスペクトル ($CDCl_3$, δ) : 0.95(3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 1.10(3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 2.60-2.80(1H, m), 2.80-

10 2.95(4H, m), 3.50(1H, d, $J=11.0\text{Hz}$), 3.65(1H, d, $J=1.0\text{Hz}$), 4.90(1H, s), 6.65(1H, d, $J=5.7\text{Hz}$), 7.05(1H, d, $J=5.7\text{Hz}$), 7.10-7.50(4H, m)。

マススペクトル (CI, m/z) : 318(M^++1), 246。

また塩化水素ガスを吹きこむ代わりにマレイン酸を加える他、実施例2の後段と同様にして、目的化合物のマレイン酸塩を無色粉末として42%の収率で得た。

融点 96-98°C。

元素分析値 (%) : $C_{18}H_{20}FNOS \cdot C_4H_4O_4$ として

理論値 : C, 61.02%; H, 5.59%; N, 3.23%

分析値 : C, 60.74%; H, 5.52%; N, 3.23%。

【0099】実施例18

5-(α -シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル)-2-ニトロ-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン (例示化合物番号175)

1-(2-フルオロフェニル)-2-ブタノンの代わりに2-フルオロベンジル シクロプロピルカルボニルを用い、また4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン塩酸塩の代わりに2-ニトロ-4, 5,

30 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン塩酸塩を用いて、実施例6と同様にして、目的化合物を褐色油状物として72%の収率で得た。

NMRスペクトル ($CDCl_3$, δ) : 0.82-0.92(2H, m), 1.01-1.11(2H, m), 2.00-2.20(1H, m), 2.75-3.05(4H, m), 3.61(2H, s), 4.91(1H, s), 7.10-7.45(4H, m), 7.55(1H, s)。

マススペクトル (CI, m/z) : 361(M^++1), 291。

また実施例2の後段と同様にして、目的化合物の塩酸塩を白色結晶として79%の収率で得た。

融点 161-168°C。

元素分析値 (%) : $C_{18}H_{20}FNOS \cdot HCl$ として

理論値 : C, 54.47%; H, 4.57%; N, 7.06%

分析値 : C, 54.47%; H, 4.63%; N, 6.89%。

【0100】実施例19

5-(α -シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル)-4,5,6,7-テトラヒドロフロ [3, 2-c] ピリジン (例示化合物番号168)

4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン塩酸塩の代わりに4, 5, 6, 7-テトラヒドロフロ [3, 2-c] ピリジンを用いて、実施例12と同

様にして、目的化合物を褐色油状物として21%の収率で得た。

NMRスペクトル (CDCl_3, δ) : 0.75-0.95(2H, m), 0.98-1.10(2H, m), 2.15-2.31(1H, m), 2.65-3.05(4H, m), 3.40-3.60(2H, m), 4.90(1H, s), 6.15(1H, d, $J=5.0\text{Hz}$), 7.05-7.55(5H, m)。

マススペクトル (CI, m/z) : 300(M^++1), 230。

また実施例2の後段と同様にして、目的化合物の塩酸塩を白色結晶として、39%の収率で得た。

融点 154-155°C。

元素分析値(%) : C, 64.38%; H, 5.70%; N, 4.17%

分析値: C, 64.37%; H, 5.80%; N, 4.19%。

【0101】実施例20

5-(α -シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル)-2-オキソ-2, 4, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロチエノ[3, 2-c]ビリジン(例示化合物番号188及び235)

4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ビリジン塩酸塩の代わりに2-オキソ-2, 4, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロチエノ[3, 2-c]ビリジン塩酸塩を用いて、実施例12と同様にして、目的化合物を褐色油状物として32%の収率で得た。このものにジイソプロピルエーテルを加え、白色結晶を得た。

融点 123-125°C。

NMRスペクトル (CDCl_3, δ) : 0.75-0.96(2H, m), 0.99-1.14(2H, m), 1.83-2.01(1H, m), 2.02-2.17(1H, m), 2.25-2.45 及び2.47-2.62(計2H, 各m), 2.85及び3.10(計2H, 各d, $J=12.0\text{Hz}$), 3.88-4.01 及び4.03-4.16(計2H, 各m), 4.85及び4.89(計1H, 各s), 6.03及び6.06(計1H, 各s), 7.10-7.45(4H, m)。

マススペクトル (CI, m/z) : 332(M^++1), 262。

元素分析値(%) : C, 64.38%; H, 5.48%; N, 4.23%

分析値: C, 65.09%; H, 5.55%; N, 4.20%。

また実施例2の後段と同様にして、目的化合物の塩酸塩を白色結晶として、46%の収率で得た。

融点 104-109°C。

【0102】実施例21

5-(2-フルオロ- α -プロピオニルベンジル)-2-オキソ-2, 4, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロチエノ[3, 2-c]ビリジン(例示化合物番号187及び234)

2-フルオロベンジル シクロプロピルケトンの代わりに1-(2-フルオロフェニル)-2-ブタノンを用いて、実施例20と同様にして、目的化合物を褐色油状物として、36%の収率で得た。

NMRスペクトル (CDCl_3, δ) : 1.00(3H, t, $J=9.1\text{Hz}$), 1.82-1.98(1H, m), 2.25-2.50(4H, m), 2.85及び3.05(計2H, 各d, $J=14.0\text{Hz}$), 3.84-3.95 及び4.04-4.17

(計2H, 各m), 4.72及び4.76(計1H, 各s), 6.03及び6.07(計1H, 各s), 7.15-7.40(4H, m)。

マススペクトル (CI, m/z) : 320(M^++1), 262。

また実施例2の後段と同様にして、目的化合物の塩酸塩を白色結晶として、78%の収率で得た。

融点 110-115°C。

【0103】実施例22

5-(2-クロロ- α -シクロプロピルカルボニルベンジル)-2-オキソ-2, 4, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロチエノ[3, 2-c]ビリジン(例示化合物番号186及び233)

4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ビリジン塩酸塩の代わりに2-オキソ-2, 4, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロチエノ[3, 2-c]ビリジン塩酸塩を用いて、実施例5と同様にして、黄色油状物を得た。これをジイソプロピルエーテルより結晶化して、目的化合物を淡褐色結晶として、8%の収率で得た。

融点 119-123°C。

NMRスペクトル (CDCl_3, δ) : 0.75-1.10(4H, m), 1.75-2.10(2H, m), 2.25-2.70(2H, m), 2.90-3.30(2H, m), 3.75-4.20(2H, m), 5.09及び5.10(計1H, 各s), 5.98及び6.07(計1H, 各s), 7.10-7.50(4H, m)。

マススペクトル (CI, m/z) : 348(M^++1), 278。

【0104】実施例23

2-アセトキシ-5-(α -シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ビリジン(例示化合物番号190)

実施例20で得られた5-(α -シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル)-2-オキソ-2, 4, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロチエノ[3, 2-c]ビリジン2.6g(7.8mmol)をジメチルホルムアミド(10ml)-無水酢酸(5ml)の混合溶媒に溶解し、氷冷却下、6.0%水素化ナトリウム-ミネラルオイル0.35g(8.6mmol)を加え、20分間攪拌した。室温でさらに3時間攪拌した後、酢酸エチル300mlを加え、飽和食塩水50mlで4回洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶剤:トルエン:酢酸エチル=100:3)に付し、黄色油状物を得た。これをさらに、ジイソプロピルエーテルより結晶化して、目的化合物を白色結晶として、6.5%の収率で得た。

融点 120-121.5°C。

IRスペクトル ($\text{KBr}, \nu, \text{cm}^{-1}$) : 1758, 1704。

NMRスペクトル (CDCl_3, δ) : 0.80-0.95(2H, m), 0.99-1.16(2H, m), 2.27(3H, s), 2.21-2.34(1H, m), 2.70-2.95(4H, m), 3.47(1H, d, $J=15.0\text{Hz}$), 3.57(1H, d, $J=15.0\text{Hz}$), 4.83(1H, s), 6.27(1H, s), 7.10-7.55(4H, m)。

マススペクトル (CI, m/z) : 374(M^++1), 304。

51

元素分析値(%) : C₂₀H₂₀FNO₃S として

理論値: C, 64.32%; H, 5.40%; N, 3.75%

分析値: C, 64.46%; H, 5.39%; N, 3.73%.

【0105】実施例24

5-(α -シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル)-2-プロピオニルオキシ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ【3, 2-c】ピリジン (例示化合物番号192)

無水酢酸の代わりに無水プロピオン酸を用いて、実施例23と同様にして、目的化合物を白色結晶として、16%の収率で得た。

融点 101-102°C.

IRスペクトル (KBr, ν_{max} cm⁻¹) : 1705, 1760.

NMRスペクトル (CDCl₃, δ) : 0.75-0.90(2H, m), 0.98-1.10(2H, m), 1.21(3H, t, J=6.7Hz), 2.15-2.37(1H, m), 2.55(2H, q, J=6.7Hz), 2.65-2.95(4H, m), 3.40-3.60(2H, m), 4.80(1H, s), 6.25(1H, s), 7.05-7.55(4H, m).

マススペクトル (CI, m/z) : 388(M⁺+1), 318.

元素分析値(%) : C₂₁H₂₁FNO₃S として

理論値: C, 65.10%; H, 5.72%; N, 3.61%

分析値: C, 64.80%; H, 5.72%; N, 3.61%.

【0106】実施例25

2-ブチリルオキシ-5-(α -シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ【3, 2-c】ピリジン (例示化合物番号194)

無水酢酸の代わりに無水酪酸を用いて、実施例23と同様にして、目的化合物を白色結晶として39%の収率で得た。

融点 84-85°C.

IRスペクトル (KBr, ν_{max} cm⁻¹) : 1756, 1706.

NMRスペクトル (CDCl₃, δ) : 0.75-1.10(7H, m), 1.65-1.85(2H, m), 2.21-2.34(1H, m), 2.49(2H, t, J=7.0Hz), 2.70-3.00(4H, m), 3.52(2H, bt, J=16.0Hz), 4.82(1H, s), 6.25(1H, s), 7.05-7.55(4H, m).

マススペクトル (CI, m/z) : 402(M⁺+1), 332.

元素分析値(%) : C₂₁H₂₁FNO₃S として

理論値: C, 65.81%; H, 6.03%; N, 3.49%

分析値: C, 65.92%; H, 5.91%; N, 3.41%.

【0107】実施例26

5-(α -シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル)-2-ビパロイルオキシ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ【3, 2-c】ピリジン (例示化合物番号196)

無水酢酸の代わりに無水ビバリン酸を用いて、実施例23と同様にして、目的化合物を白色結晶として44%の収率で得た。

融点 91-94°C.

IRスペクトル (KBr, ν_{max} cm⁻¹) : 1749, 1700.

52

NMRスペクトル (CDCl₃, δ) : 0.79-0.92(2H, m), 0.98-1.09(2H, m), 1.31(9H, s), 2.23-2.36(1H, m), 2.70-2.95(4H, m), 3.47(1H, d, J=14.5Hz), 3.58(1H, d, J=14.5Hz), 4.83(1H, s), 6.26(1H, s), 7.05-7.55(4H, m).

マススペクトル (CI, m/z) : 416(M⁺+1), 346.

元素分析値(%) : C₂₁H₂₁FNO₃S として

理論値: C, 66.48%; H, 6.31%; N, 3.37%

分析値: C, 66.21%; H, 6.40%; N, 3.38%.

【0108】実施例27

5-(α -シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル)-2-ノナノイルオキシ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ【3, 2-c】ピリジン (例示化合物番号199)

実施例20で得られた5-(α -シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル)-2-オキソ-2, 4, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロチエノ【3, 2-c】ピリジン1.0g(3.0mmol)をジメチルホルムアミド15mlに溶解し、氷冷却下、6.0%水素化ナトリウム-ミネラ

ルオイル0.18g(4.5mmol)を加え、続いてノナノイルクロリド0.82ml(4.5mmol)を加えて、同温度で30分間攪拌した。室温でさらに5時間攪拌した後、酢酸エチル300mlを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶剤:トルエン:酢酸エチル=100:2)に付し、黄色油状物を得た。これをさらに石油エーテルより結晶化して、白色結晶の目的化合物を40%の収率で得た。

融点 45-48°C.

NMRスペクトル (CDCl₃, δ) : 0.80-1.80(19H, m), 2.21-2.32(1H, m), 2.53(2H, t, J=7.5Hz), 2.70-2.95(4H, m), 3.48(1H, d, J=15.0Hz), 3.57(1H, d, J=15.0Hz), 4.84(1H, s), 6.27(1H, s), 7.05-7.55(4H, m).

マススペクトル (CI, m/z) : 472(M⁺+1), 402.

元素分析値(%) : C₂₁H₂₁FNO₃S として

理論値: C, 68.76%; H, 7.27%; N, 2.97%

分析値: C, 68.56%; H, 7.49%; N, 2.97%.

【0109】実施例28

5-(α -シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル)-2-デカノイルオキシ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ【3, 2-c】ピリジン (例示化合物番号200)

ノナノイルクロリドの代わりにデカノイルクロリドを用いて、実施例27と同様にして、目的化合物を黄色油状物として、40%の収率で得た。

NMRスペクトル (CDCl₃, δ) : 0.80-1.80(21H, m), 2.18-2.32(1H, m), 2.52(2H, t, J=7.5Hz), 2.70-2.97(4H, m), 3.50(1H, d, J=14.5Hz), 3.59(1H, d, J=14.5Hz), 4.85(1H, s), 6.26(1H, s), 7.20-7.55(4H, m).

マススペクトル (CI, m/z) : 486(M⁺+1), 416。

また、溶剤として、エーテルの代わりにジイソプロピルエーテルを用いて、実施例2の後段と同様にして、目的化合物の塩酸塩を黄色結晶として、81%の収率を得た。

融点 62-64℃。

元素分析値(%) : C₂₁H₂₈FN₃S·HCl として

理論値: C, 64.41%; H, 7.14%; N, 2.68%

分析値: C, 64.12%; H, 7.05%; N, 2.63%。

【0110】実施例29

5-(α-シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル)-2-パルミトイロキシ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン (例示化合物番号201)

ノナノイルクロリドの代わりにパルミトイロクロリドを用いて、実施例27と同様にして、目的化合物を白色結晶として21%の収率を得た。

融点 66-68℃。

NMRスペクトル (CDCl₃, δ) : 0.80-1.80(33H, m), 2.20-2.32(1H, m), 2.51(2H, t, J=7.5Hz), 2.70-2.95(4H, m), 3.48(1H, d, J=15.0Hz), 3.58(1H, d, J=15.0Hz), 4.84(1H, s), 6.26(1H, s), 7.10-7.55(4H, m)。

マススペクトル(CI, m/z) : 570(M⁺+1), 500。

元素分析値(%) : C₂₄H₃₄FN₃S として

理論値: C, 71.66%; H, 8.49%; N, 2.46%

分析値: C, 71.72%; H, 8.62%; N, 2.43%。

【0111】実施例30

2-t-ブトキカルボニルオキシ-5-(α-シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン (例示化合物番号203)

無水酢酸の代わりに二炭酸ジー-tert-ブチルを用いて、実施例23と同様にして、目的化合物を白色結晶として15%の収率を得た。

融点 98-99℃。

NMRスペクトル (CDCl₃, δ) : 0.80-0.90(2H, m), 0.98-1.09(2H, m), 1.55(9H, s), 2.20-2.34(1H, m), 2.70-2.95(4H, m), 3.40-3.60(2H, m), 4.83(1H, s), 6.27(1H, s), 7.07-7.52(4H, m)。

マススペクトル (CI, m/z) : 432(M⁺+1), 362。

元素分析値(%) : C₂₄H₃₄FN₃S として

理論値: C, 64.02%; H, 6.07%; N, 3.25%

分析値: C, 63.57%; H, 6.03%; N, 3.27%。

【0112】実施例31

2-アミノ-5-(α-シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン (例示化合物番号177)

実施例18で得られた5-(α-シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル)-2-ニトロ-4, 5,

6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン塩酸塩0.4gに5mLの塩酸を加え、攪拌下にスズ粉末0.23gを加えて、室温で1時間攪拌した。反応液に水10mLを加え、塩化メチレンで抽出し、塩化メチレン層を除去した。水層を濃縮乾固し、ついでエーテルで結晶化させ目的化合物と塩化第二スズとのコンプレックスを淡黄色粉末として72%の収率を得た。

NMRスペクトル (CD₃OD, δ) : 0.95-1.05(2H, m), 1.20-1.35(2H, m), 1.85-1.99(1H, m), 3.60-3.80(2H, m), 6.07(1H, s), 7.35-7.80(4H, m)。

【0113】実施例32

2-アセチルアミノ-5-(α-シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン (例示化合物番号179)

酢酸20mL及び無水酢酸2mLの混液に、実施例18で得られた5-(α-シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル)-2-ニトロ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン1.85g(5.13mmol)

を加えた。室温で攪拌しながら、鉄粉1.85gを加え、同温度で90分間攪拌した。反応混合物に水及びクロロホルムを加え、炭酸ナトリウムで中和した。析出する無機塩を滤過して除き、有機層を分離した。水層をクロロホルムで抽出し、分離した有機層と抽出液を合わせて、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶剤;トルエン:酢酸エチル=6:4)に付し、目的化合物1.86gを得た。これをさらにイソプロピルエーテルで再結晶を行い、目的化合物1.37gを白色結晶として得た。

融点 155-159℃。

NMRスペクトル (CDCl₃, δ) : 0.78-0.94(2H, m), 0.98-1.12(2H, m), 2.17(3H, s), 2.15-2.32(1H, m), 2.70-2.99(4H, m), 3.50(1H, d, J=11.4Hz), 3.60(1H, d, J=11.4Hz), 4.86(1H, s), 6.27(1H, s), 7.10-7.55(4H, m), 7.80-8.00(1H, brs)。

マススペクトル (CI, m/z) : 373(M⁺+1), 303。

元素分析値(%) : C₂₄H₃₄FN₃O₂S として

理論値: C, 64.49%; H, 5.68%; N, 7.52%

分析値: C, 64.38%; H, 5.50%; N, 7.38%。

【0114】実施例33

2-n-ブチリルアミノ-5-(α-シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン (例示化合物番号181)

酢酸及び無水酢酸の代わりに、それぞれ酪酸及び無水酪酸を用いて実施例32と同様にして目的化合物を白色結晶として61%の収率を得た。

融点 154-157℃。

NMRスペクトル (CDCl₃, δ) : 0.78-0.94(2H, m), 0.

9.0-1.10(5H, m), 1.65-1.82(2H, m), 2.21-2.39(3H, m), 2.69-2.95(4H, m), 3.47(1H, d, J=11.4Hz), 3.56(1H, d, J=11.4 Hz), 4.81(1H, s), 6.25(1H, s), 7.10-7.60(4H, m), 7.70(1H, s)。

マススペクトル (CI, m/z) : 401(M⁺+1), 331.

元素分析値 (%) : C₂₂H₂₅FN₃O₂Sとして

理論値 : C, 65.97% ; H, 6.29% ; N, 6.99%

分析値 : C, 65.95% ; H, 6.36% ; N, 6.95%.

【0115】実施例34

光学活性な5-(α -シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン (例示化合物番号59)

実施例12の化合物0.3gを液体クロマトグラフィー [カラム : ダイセルキラルパック AD (DAICEL CHIRALPAC A D, 1cm×25cm)、溶離液 : ヘキサン : イソプロパノール : ジエチルアミン=1000:40:1、カラム温度 : 35°C、流速 : 4ml/分] を用いて、分取し、光学活性な異性体A [保持時間 : 8.3分、比旋光度 [α] _D²⁵ : -10.9.4° (C=1.80, CHCl₃)] 及び異性体B [保持時間 : 9.9分、比旋光度 [α] _D²⁵ : +100.1° (C=1.90, CHCl₃)] を得た。異性体A及び異性体Bを、それぞれ、エーテルに溶かし、塩化水素ガスを作用させ、異性体Aの塩酸塩及び異性体Bの塩酸塩を白色結晶として、それぞれ0.13g及び0.12g 得た。

異性体Aの塩酸塩

融点 106-110°C.

元素分析値 (%) : C₁₈H₂₁FNOS·HCl·3/4H₂Oとして

理論値 : C, 59.17% ; H, 5.65% ; N, 3.83%

分析値 : C, 59.06% ; H, 5.74% ; N, 3.90%.

異性体Bの塩酸塩

融点 105-110°C.

元素分析値 (%) : C₁₈H₂₁FNOS·HCl·1/2H₂Oとして

理論値 : C, 59.91% ; H, 5.59% ; N, 3.88%

分析値 : C, 59.80% ; H, 5.84% ; N, 3.79%.

【0116】実施例35

5-(α -シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル)-2-ビパロイルオキシメトキシ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン (例示化合物番号207)

実施例20で得られた5-(α -シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル)-2-オキソ-2, 4, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン1.0g(3.0mmol)をジメチルホルムアミド20mlに溶解し、室温で、ヨウ化カリウム100mg(0.6mmol)及び60%水素化ナトリウム-ミネラルオイル0.13g(3.3mmol)を加え、同温度で10分間攪拌した。ビパロイルオキシメチルクロリド0.43ml(3.0mmol)のジメチルホルムアミド5ml溶液を10分間かけて滴下し、室温で30分間攪拌した。反応溶液に酢酸エチル300mlを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液50mlで3回洗浄した。有機

層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶剤 : トルエン : 酢酸エチル=100:3) に付し、目的化合物を無色油状物として15%の收率で得た。

IRスペクトル (キャビラリー, ν , cm⁻¹) : 1715, 1702.

NMRスペクトル (CDCl₃, δ) : 0.79-0.93(2H, m), 0.99-1.14(2H, m), 1.22(9H, s), 2.18-2.31(1H, m), 2.65-2.95(4H, m), 3.44(1H, d, J=15.5Hz), 3.55(1H, d, J=15.5Hz), 4.84(1H, s), 5.57(2H, s), 6.04(1H, s), 7.05-7.50(4H, m).

マススペクトル (CI, m/z) : 446(M⁺+1), 376.

【0117】実施例36

5-(α -シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル)-2-メトキシ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン (例示化合物番号210)

ビパロイルオキシメチルクロライドと沃化カリウムの代わりに沃化メチルを用いて、実施例35と同様にして、目的化合物を黄色油状物として45%の收率で得た。

NMRスペクトル (CDCl₃, δ) : 0.80-0.92(2H, m), 1.00-1.10(2H, m), 2.20-2.36(1H, m), 2.65-2.96(4H, m), 3.42(1H, d, J=14.5Hz), 3.55(1H, d, J=14.5Hz), 3.80(3H, s), 4.82(1H, s), 5.80(1H, s), 7.10-7.60(4H, m).

マススペクトル (CI, m/z) : 346(M⁺+1), 276.

また、上記化合物の全量を用いて、実施例2の後段と同様にして、目的化合物の塩酸塩を白色結晶として78%の收率で得た。

30 融点 102-106°C.

元素分析値 (%) : C₁₈H₂₁FNOS·HCl·1/2H₂Oとして

理論値 : C, 58.38% ; H, 5.67% ; N, 3.58%

分析値 : C, 58.08% ; H, 5.77% ; N, 3.53%.

【0118】実施例37

5-[α -(2-フルオロシクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル)-2-オキソ-2, 4, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン (例示化合物番号274及び275)

2-クロロ- α -トリフルオロアセチルベンジルプロマイドの代わりに2-フルオロ- α -(2-フルオロシクロプロピルカルボニル)ベンジルプロマイドを用い、また4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン・塩酸塩の代わりに2-オキソ-2, 4, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン・塩酸塩を用いて、実施例1と同様にして、目的化合物を黄色油状物として31%の收率で得た。

NMRスペクトル (CDCl₃, δ) : 1.48-1.55(2H, m), 1.85-2.01(1H, m), 2.30-2.51(2H, m), 2.53-2.90(1H, m), 3.00-3.20(2H, m), 3.83-4.01 及び 4.03-4.18 (計2H, 各m), 4.46-4.60 及び 4.79-4.92 (計2H, 各m), 6.

57

05及び6.09(計1H, 各s), 7.10-7.45(4H, m)。
マススペクトル (CI, m/z) : 350(M⁺+1), 262.

参考例1

3-(2-クロロベンジル)-5,6-ジヒドロ-1,4,2-ジオキサン

o-クロロフェニル酢酸5.0 g (29.3mmol) とp-トルエンスルホン酸・1水和物0.3 g のメタノール50ml溶液を6時間加熱還流した。反応液に塩酸ヒドロキシアミン3.1 g (44 mmol) を加え、次いで、ナトリウムメトキシド2.1 g を加え、10時間加熱還流した。得られた反応液に、炭酸カリウム14.2 g (103mmol) および1,2-ジブロモエタン5.1 mlを加え、次いで、水1.5 mlを加え、10時間加熱還流した。反応終了後、反応混合物に酢酸エチル200mlを加え、有機層を分離して、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶剤；トルエン：酢酸エチル=9:1)に付し、目的化合物2.0 g を無水油状物として得た。

NMRスペクトル (CDCl₃, δ) : 3.67(2H, s), 4.05(2H, t, J=4.2Hz), 4.29(2H, t, J=4.2Hz), 7.10-7.40(4H, m)。

マススペクトル (CI, m/z) : 212(M⁺+1), 176.

【0119】参考例2

3-(2-フルオロベンジル)-5,6-ジヒドロ-1,4,2-ジオキサン

o-クロロフェニル酢酸の代わりに、o-フルオロフェニル酢酸を用いて、参考例1と同様にして、目的化合物を無色油状物として45%の収率で得た。

マススペクトル (CI, m/z) : 196(M⁺+1), 109.

【0120】参考例3

3-(2,6-ジフルオロベンジル)-5,6-ジヒドロ-1,4,2-ジオキサン

o-クロロフェニル酢酸の代わりに、2,6-ジフルオロフェニル酢酸を用いて、参考例1と同様にして、目的化合物を無色油状物として45%の収率で得た。

NMRスペクトル (CDCl₃, δ) : 3.61(2H, s), 4.04(2H, t, J=4.1Hz), 4.30(2H, t, J=4.1Hz), 6.80-7.30(4H, m)。

マススペクトル (CI, m/z) : 214(M⁺+1), 127.

【0121】参考例4

2-クロロベンジル シクロプロピルケトン

金属マグネシウム0.45 g (18.5mmol) に無水ジエチルエーテル10mlを加え、攪拌しながら、2-クロロベンジルプロマイド2.0 ml (15.4mmol) のジエチルエーテル10ml溶液をゆっくり滴下して、室温で1時間攪拌した。得られた溶液をシクロプロピルシアニド1.1ml のジエチルエーテル10ml溶液に30分かけてゆっくり滴下して、室温で2時間攪拌した。反応終了後、反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、室温で15分間攪

58

拌した。酢酸エチル200mlを加え、有機層を分離して、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶剤；トルエン：酢酸エチル=9:1)に付し、目的化合物2.0 g を無水油状物として得た。

IRスペクトル (キャビラリー, ν_{max} cm⁻¹) : 1695.
NMRスペクトル (CDCl₃, δ) : 0.86-0.92(2H, m), 1.06-1.12(2H, m), 1.96-2.02(1H, m), 3.98(2H, s), 7.10-7.50(4H, m).

マススペクトル (CI, m/z) : 195(M⁺+1), 159.

【0122】参考例5

1-(2-フルオロフェニル)-2-ペンタノン

2-クロロベンジルプロマイドおよびシクロプロピルシアニドの代わりに、それぞれ、2-フルオロベンジルプロマイドとブチルシアニドを用いて、参考例4と同様にして、目的化合物を無色油状物として36%の収率で得た。

NMRスペクトル (CDCl₃, δ) : 0.90(3H, t, J=8.0Hz), 1.52-1.73(2H, m), 2.45(2H, t, J=8.0Hz), 3.70(2H, s), 7.00-7.30(4H, m).

マススペクトル (CI, m/z) : 181(M⁺+1), 109.

【0123】参考例6

1-(2-フルオロフェニル)-2-ヘキサン

2-クロロベンジルプロマイドおよびシクロプロピルシアニドの代わりに、それぞれ、2-フルオロベンジルプロマイドとベンチルシアニドを用いて、参考例4と同様にして、目的化合物を無色油状物として46%の収率で得た。

NMRスペクトル (CDCl₃, δ) : 0.90(3H, t, J=8.0Hz), 1.20-1.39(2H, m), 1.50-1.65(2H, m), 2.50(2H, t, J=8.0Hz), 3.70(2H, s), 7.00-7.30(4H, m).

マススペクトル (CI, m/z) : 195(M⁺+1), 109.

【0124】参考例7

1-(2-フルオロフェニル)-3,3-ジメチル-2-ブタノン

2-クロロベンジルプロマイドおよびシクロプロピルシアニドの代わりに、それぞれ、2-フルオロベンジルプロマイドとt-ブチルシアニドを用いて、参考例4と同様にして、目的化合物を無色油状物として42%の収率で得た。

NMRスペクトル (CDCl₃, δ) : 1.25(9H, s), 3.80(2H, s), 7.00-7.30(4H, m).

マススペクトル (CI, m/z) : 195(M⁺+1), 109.

【0125】参考例8

シクロプロピル-2-フルオロベンジルケトン

2-クロロベンジルプロマイドおよびシクロプロピルシアニドの代わりに、それぞれ、2-フルオロベンジルプロマイドとシクロプロピルシアニドを用いて、参考例4

59

と同様にして、目的化合物を無色油状物として70%の収率で得た。

NMRスペクトル (CDCl_3 , δ) : 0.82-0.98(2H, m), 1.03-1.17(2H, m), 1.92-2.06(1H, m), 3.86(2H, s), 7.10-7.30(4H, m)。

マススペクトル (CI, m/z) : 179($M^+ + 1$)。

【0126】参考例9

1 - (2-フルオロフェニル) - 2-ブタノン

(a) 1 - (2-フルオロフェニル) - 2-ニトロ-1-ブテン

2-フルオロベンツアルデヒド4.73g (38.11mmol)、ニトロプロパン4.41g (49.49mmol) および酢酸アンモニウム3.23g (41.90mmol) に酢酸3.0mlを加え、攪拌しながら、4時間還流した。反応終了後、反応混合物を室温に冷却して、炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、キシレンを加え、減圧で濃縮し、目的化合物7.4 gを淡黄色油状物として得た。

NMRスペクトル (CDCl_3 , δ) : 1.25(3H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 2.80(2H, q, $J=6.5\text{Hz}$), 7.00-7.60(4H, m), 8.03(1H, s)。

マススペクトル (CI, m/z) : 196($M^+ + 1$), 149。

(b) 1 - (2-フルオロフェニル) - 2-ブタノン

参考例9 (a) で得られた化合物7.4 gに90%酢酸水溶液100mlを加え、加熱しながら、亜鉛粉末12.11g (19.0mmol) を分割して添加し、更に攪拌しながら、4時間還流した。一夜放置後、析出した結晶を濾別して、結晶をトルエンで洗浄した。濾液とトルエンの洗浄液を合わせて、減圧で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶剤: トルエン) に付し、目的化合物1.85gを淡褐色油状物として得た。

NMRスペクトル (CDCl_3 , δ) : 1.05(3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.53(2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 3.73(2H, s), 7.00-7.40(4H, m)。

マススペクトル (CI, m/z) : 167($M^+ + 1$), 109。

【0127】参考例10

1 - (2-クロロフェニル) - 2-ブロパノン

2-フルオロベンツアルデヒドおよびニトロプロパンの代わりに、それぞれ、2-クロロベンツアルデヒドと二トロエタンを用いて、参考例9と同様にして、目的化合物を褐色油状物として27%の収率で得た。

NMRスペクトル (CDCl_3 , δ) : 2.20(3H, s), 3.85(2H, s), 7.15-7.45(4H, m)。

マススペクトル (CI, m/z) : 169($M^+ + 1$), 125。

【0128】参考例11

1 - (2-クロロフェニル) - 2-ブタノン

2-フルオロベンツアルデヒドの代わりに、2-クロロベンツアルデヒドを用いて、参考例9と同様にして、目的化合物を淡黄色油状物として17%の収率で得た。

マススペクトル (CI, m/z) : 183($M^+ + 1$), 125。

60

【0129】参考例12

1 - (2-クロロフェニル) - 2-ヘプタノン

2-フルオロベンツアルデヒドおよびニトロプロパンの代わりに、それぞれ、2-クロロベンツアルデヒドとニトロヘキサンを用いて、参考例9と同様にして、目的化合物を淡黄色油状物として17%の収率で得た。

NMRスペクトル (CDCl_3 , δ) : 0.90(3H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 1.20-1.40(4H, m), 1.50-1.70(2H, m), 2.50(2H, t, $J=10.0\text{Hz}$), 3.80(2H, s), 7.20-7.60(4H, m)。

10 マススペクトル (CI, m/z) : 225($M^+ + 1$), 125。

【0130】参考例13

シクロブチル 2-フルオロベンジルケトン

金属マグネシウム1.06g (4.4mmol) に無水ジエチルエーテル20mlを加え、攪拌しながら、2-フルオロベンジルプロマイド7.56g (4.0mmol) のジエチルエーテル10ml溶液をゆっくり滴下して、室温で1時間攪拌した。得られた溶液をシクロブタンカルボニルクロライド4.74g (4.0mmol) のテトラヒドロフラン30ml溶液に、メタノールドライアイス浴で冷却しつつ、2時間かけてゆっくり滴下して、反応温度を室温に戻しながら、2時間攪拌した。反応終了後、反応混合物に水100mlおよびジエチルエーテル150mlを加え、有機層を分離し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶剤: トルエン: ヘキサン = 9: 1) に付し、目的化合物2.97gを淡黄色油状物として得た。

NMRスペクトル (CDCl_3 , δ) : 1.65-2.40(6H, m), 3.31-3.48(1H, m), 3.67(2H, s), 7.00-7.30(4H, m)。

マススペクトル (CI, m/z) : 193($M^+ + 1$), 137。

20 30 【0131】参考例14

5-クロロ-1 - (2-クロロフェニル) - 2-ペンタノン

2-フルオロベンジルプロマイドおよびシクロブタンカルボニルクロライドの代わりに、それぞれ、2-クロロベンジルプロマイドと4-クロロブチリルクロライドを用いて、参考例13と同様にして、目的化合物を黄色油状物として79%の収率で得た。

NMRスペクトル (CDCl_3 , δ) : 1.96-2.15(2H, m), 2.69(2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 3.56(2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 3.86(2H, s), 7.10-7.50(4H, m)。

【0132】参考例15

1 - (2-クロロフェニル) - 3, 3, 3-トリフルオロ-2-ブロパノン

金属マグネシウム0.9g (37.0mmol) に無水ジエチルエーテル10mlを加え、激しく攪拌しながら、2-クロロベンジルクロライド3.9ml (30.8mmol) のジエチルエーテル10ml溶液を30分かけてゆっくり滴下し、室温で1時間攪拌した。得られた溶液を無水トリフルオロ酢酸4.3ml (30.8mmol) のテトラヒドロフラン40ml溶液に、約-70°Cで冷却して、ゆっくり滴下して、反応温

度を室温に戻しながら、1時間攪拌し、一夜放置した。反応混合物に酢酸エチル200mlを加え、有機層を分離し、1規定塩酸および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶剤；トルエン：酢酸エチル=10:2)に付し、目的化合物5.7gを黄色油状物として得た。

NMRスペクトル(CDCl_3 , δ) : 4.16(2H, s), 7.10-7.50(4H, m)。

マススペクトル(Cl, m/z) : 223(M^++1), 125.

【0133】参考例16

2-クロロ- α -トリフルオロアセチルベンジルプロマイド

1-(2-クロロフェニル)-3,3,3-トリフルオロ-2-プロパン2.0g(9.0mmol)を四塩化炭素30mlに溶解させ、臭素0.46ml(9.0mmol)を加えて、室温で10時間攪拌した。反応終了後、反応混合物に亜硫酸水素ナトリウムを加え、室温で15分間攪拌した後、不溶物を濾別した。濾液を減圧で濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶剤；トルエン：酢酸エチル=10:2)に付し、目的化合物0.87gを黄色油状物として得た。

NMRスペクトル(CDCl_3 , δ) : 6.39(1H, s), 7.30-7.70(4H, m)。

マススペクトル(Cl, m/z) : 302(M^++2), 300(M^+), 221.

【0134】参考例17

2-クロロ- α -(4-クロロブチリル)ベンジルプロマイド

1-(2-クロロフェニル)-3,3,3-トリフルオロ-2-プロパンの代わりに、1-(2-クロロフェニル)-5-クロロ-2-ペントノンを用いて、参考例16と同様にして、目的化合物を黄色油状物として72%の収率で得た。

NMRスペクトル(CDCl_3 , δ) : 2.01-2.14(2H, m), 2.40-2.90(2H, m), 3.49-3.61(2H, m), 5.98(1H, s), 7.20-7.60(4H, m)。

マススペクトル(Cl, m/z) : 311(M^++1), 231.

【0135】参考例18

2-クロロ- α -(5,6-ジヒドロ-1,4,2-ジオキサン-3-イル)ベンジルプロマイド

3-(2-クロロベンジル)-5,6-ジヒドロ-1,4,2-ジオキサン4.0g(19mmol)を四塩化炭素40mlに溶解させ、N-プロモコハク酸イミド4.1g(23mmol)および過酸化ベンゾイル0.2gを加え、8時間加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物に酢酸エチル100mlおよびヘキサン100mlを加え、室温で30分間攪拌した後、不溶物を濾別した。濾液を減圧で濃縮し、目的化合物4.8gを黄色油状物として得た。

マススペクトル(Cl, m/z) : 292(M^++3), 290(M^++1), 2150

2.

【0136】参考例19

2-フルオロ- α -(5,6-ジヒドロ-1,4,2-ジオキサン-3-イル)ベンジルプロマイド

3-(2-クロロベンジル)-5,6-ジヒドロ-1,4,2-ジオキサンの代わりに、3-(2-フルオロベンジル)-5,6-ジヒドロ-1,4,2-ジオキサンを用いて、参考例18と同様にして、目的化合物を赤色油状物として98%の収率で得た。

10 マススペクトル(Cl, m/z) : 276(M^++3), 194.

【0137】参考例20

2,6-ジフルオロ- α -(5,6-ジヒドロ-1,4,2-ジオキサン-3-イル)ベンジルプロマイド

3-(2-クロロベンジル)-5,6-ジヒドロ-1,4,2-ジオキサンの代わりに、3-(2,6-ジフルオロベンジル)-5,6-ジヒドロ-1,4,2-ジオキサンを用いて、参考例18と同様にして、目的化合物を赤色油状物として57%の収率で得た。

マススペクトル(Cl, m/z) : 294(M^++3), 214.

20 【0138】参考例21

2-クロロ- α -シクロプロビルカルボニルベンジルプロマイド

3-(2-クロロベンジル)-5,6-ジヒドロ-1,4,2-ジオキサンの代わりに、2-クロロベンジルシクロプロビルケトンを用いて、参考例18と同様にして、目的化合物を赤色油状物として83%の収率で得た。

NMRスペクトル(CDCl_3 , δ) : 0.80-1.20(4H, m), 2.04-2.16(1H, m), 6.18(1H, s), 7.20-7.60(4H, m)。

30 マススペクトル(Cl, m/z) : 275(M^++3), 193.

【0139】参考例22

2-クロロベンジル 4-フルオロフェニルケトン

2-フルオロベンジルプロマイドおよびシクロブタンカルボニルクロライドの代わりに、それぞれ、2-クロロベンジルプロマイドと4-フルオロベンゾイルクロライドを用いて、参考例13と同様にして、目的化合物を無色粉末として34%の収率で得た。

NMRスペクトル(CDCl_3 , δ) : 4.40(2H, s), 7.10-7.45(6H, m), 8.04-8.10(2H, m)。

40 マススペクトル(Cl, m/z) : 249(M^++1), 213.

【0140】参考例23

2-フルオロベンジル イソプロビルケトン

2-クロロベンジルプロマイドおよびシクロプロビルシアニドの代わりに、それぞれ、2-フルオロベンジルクロライドおよびイソブチロニトリルを用いて、参考例4と同様にして、目的化合物を無色油状物として25%の収率で得た。

NMRスペクトル(CDCl_3 , δ) : 1.15(6H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 2.75(1H, septet, $J=7.5\text{Hz}$), 3.78(2H, s), 6.97-7.30(4H, m)。

63

マススペクトル (CI, m/z) : 181(M⁺+1), 109.

【0141】参考例24

2-ニトロ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ
[3, 2-c] ピリジン塩酸塩

(a) 5-アセチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c] ピリジン

エタノール200ml中に、4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c] ピリジン塩酸塩35.1g(200mmol)及び28%ナトリウムメチラート38.57g(200mmol)を加えて、室温で1時間攪拌した。析出した無機塩を濾過して除いた後、濁液を減圧で濃縮乾固した。攪拌下に無水酢酸50mlを一度に加え、そのまま室温で1時間攪拌した。反応液を減圧で濃縮乾固して、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶剤；トルエン：酢酸エチル=6:4)に付し、目的化合物29.32gを黄色油状物として得た。

(b) 5-アセチル-2-ニトロ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c] ピリジン

90%発煙硝酸4.2g(60mmol)を含む酢酸溶液30mlに、5-アセチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c] ピリジン5.43g(30mmol)を含む無水酢酸溶液20mlを10~18℃で1時間を要して滴下した。そのまま18℃以下で1時間攪拌した後、反応混合物を氷水中へ注加し、塩化メチレンで抽出した。有機層を分離し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧で濃縮して得られた残渣をn-ヘキサン-トルエンで再結晶し、目的化合物4.46gを黄色結晶として得た。

NMRスペクトル(CDCl₃, δ) : 2.19及び2.21(計3H, 各s), 2.82-3.05(2H, m), 3.80及び3.95(計2H, 各t, J=5.7Hz), 4.55及び4.66(計2H, 各s), 7.66(1H, s)。

マススペクトル(CI, m/z) : 227(M⁺+1)。

(c) 2-ニトロ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c] ピリジン塩酸塩

参考例24(b)で得られた5-アセチルニトロ体2.38g(10.53mmol)を10%塩酸6.0ml中で、2時間加熱還流した。反応混合物を減圧で濃縮乾固して、目的化合物2.19gを褐色結晶として得た。

NMRスペクトル(CD₃OD, δ) : 3.22(2H, t, J=6.2Hz), 3.60(2H, t, J=6.2Hz), 4.31(2H, s), 7.87(1H, s)。

マススペクトル(CI, m/z) : 185(M⁺+1)。

【0142】参考例25

4, 5, 6, 7-テトラヒドロフロ[3, 2-c] ピリジン

64

2-フリルエチルアミン(例えば、Brit., J. Pharmacol., 9, 376(1954)に記載の化合物)5.1g(46mmol)に37%ホルムアルデヒド水溶液3.7g(46mmol)を室温下、滴下した。そのまま約15分間攪拌した後、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を水洗し、硫酸ナトリウムで乾燥後、ジエチルエーテルを減圧留去した。残渣にジメチルホルムアミド5mlを加え、乾燥塩化水素3.6g(100mmol)を含むジメチルホルムアミド15ml中に、上記残渣のジメチルホルムアミド溶液を室温下、滴下した。そのまま3時間攪拌後、大部分のジメチルホルムアミドを減圧留去した。水および0.1規定水酸化ナトリウム水溶液を加え、pHを約1.1にし、クロロホルムで抽出した。有機層を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。クロロホルムを減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶剤；クロロホルム：メタノール=50:1)で精製し、目的化合物を褐色油状物として27%の収率を得た。

NMRスペクトル(CDCl₃, δ) : 3.10-3.20(4H, m), 3.70-3.80(2H, m), 6.20(1H, s), 7.27(1H, s)。

マススペクトル(CI, m/z) : 124(M⁺+1)。

【0143】参考例26

2-フルオロベンジル 2-フルオロシクロプロピルケトン

シクロプロタンカルボニルクロライドの代わりに、2-フルオロシクロプロパンカルボニルクロライドを用いて、参考例13と同様にして、目的化合物を無色油状物として27%の収率を得た。

NMRスペクトル(CDCl₃, δ) : 1.38-1.58(2H, m), 2.34-2.56(1H, m), 3.90(2H, s), 4.54-4.61及び4.86-4.93(計1H, 各m), 7.05-7.35(4H, m)。

マススペクトル(CI, m/z) : 197(M⁺+1), 109.

【0144】参考例27

2-フルオロ-α-(2-フルオロシクロプロピルカルボニル)ベンジルプロマイド

3-(2-フルオロベンジル)-5, 6-ジヒドロ-1, 4, 2-ジオキサジンの代わりに、2-フルオロベンジル 2-フルオロシクロプロピルケトンを用いて、参考例18と同様にして、目的化合物を無色油状物として7.6%の収率を得た。

NMRスペクトル(CDCl₃, δ) : 1.44-1.73(2H, m), 2.54-2.76(1H, m), 4.54-4.68及び4.85-4.99(計1H, 各m), 5.93(1H, s), 7.05-7.60(4H, m)。

マススペクトル(CI, m/z) : 277(M⁺+2), 275(M⁺), 195

フロントページの続き

(72)発明者 杉立 収寛
東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株
式会社内
(72)発明者 木村 富美夫
山口県宇部市大字小串1978番地の5 宇部
興産株式会社宇部研究所内

(72)発明者 井上 輝比古
山口県宇部市大字小串1978番地の5 宇部
興産株式会社宇部研究所内
(72)発明者 西野 繁栄
山口県宇部市大字小串1978番地の5 宇部
興産株式会社宇部研究所内
(72)発明者 津▲ざき▼ 康則
山口県宇部市大字小串1978番地の5 宇部
興産株式会社宇部研究所内